ISSN 0250-3239

CUK-1403855-1-P023997

ARISTOTELIAN
UNIVERSITY OF
THESSALONIKI/GREECE

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ANNUAL
OF THE
FACULTY
OF MEDICINE

ΕΠΕΤΗΡΙΣ
ΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗΣ

ORGAN
OF THE SCIENTIFIC
ACTIVITIES
OF THE FACULTY OF MEDICINE

ΟΡΓΑΝΟ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ
ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΟΣ
ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ



VOLUME 14
FASCICULE I

ΤΟΜΟΣ 14ος
ΤΕΥΧΟΣ Ι

THESSALONIKI 1982 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

Παραδίνοντας τὸν τόμο αὐτὸ τῆς 'Επετηρίδος αἰσθάνομαι τὴν ἀνάγκη νὰ ἐκφράσω σ' ὅλα τὰ μέλη τῆς 'Ιατρικῆς Σχολῆς τὶς θερμές μου εὐχαριστίες γιὰ τὴν τιμὴ ποὺ μοῦ ἔκαναν νὰ μὲ ὁρίσουν Διευθυντὴ τῆς 'Επετηρίδος μὲ σκοπὸ τὴ ριζικὴ μετατροπὴ τῆς δομῆς της ὡς 'Οργάνου τῆς 'Επιστημονικῆς Δραστηριότητος τῆς Σχολῆς.

'Επιθυμῶ ἐπίσης νὰ ἐκφράσω τὶς θερμές μου εὐχαριστίες στὸν κ. 'Αλέξ. Στουγιαννάκη γιὰ τοὺς κόπους καὶ τὶς προσπάθειες ποὺ κατέβαλε ὥστε νὰ ἀνταποκριθεῖ στὶς ἀπαιτήσεις τῆς ἐκδόσεως τοῦ παρόντος τόμου τῆς 'Επετηρίδος ὑπὸ τὴν νέα της μορφή.

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΝΔΡΕΒΙΩΤΗΣ

Vol. 14, *October* 1982

Annual of the Faculty of Medicine
of the Aristotelian University of Thessaloniki

The Annual is the organ of the scientific activities of the Faculty of Medicine of the Aristotelian University of Thessaloniki published in Greek and English with the same contents. It comprises:

a) *Original works carried out in the clinics and the laboratory institutions of the Faculty of Medicine.*

b) *Concised versions of theses and treatises submitted to and approved by the Faculty of Medicine for the assistant professor's or the doctor's degree.*

c) *Speeches delivered in the Faculty by scientists on the occasion of their nomination as honorary doctors.*

Editor-in-charge: Professor

NICHOLAS CANDREVIOTIS

The Annual is included in the publication data of UNESCO under the Index Catalogue 025-3239

Correspondence: Nicholas Candreviotis, M.D., University Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Aristotelian University of Thessaloniki - Greece.

Contents pages 373 - 374.

Τόμος 14, Ὀκτώβριος 1982

Ἐπετηρὶς τῆς Ἰατρικῆς Σχολῆς
τοῦ Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Ἡ Ἐπετηρὶς τῆς Ἰατρικῆς Σχολῆς εἶναι τὸ ὄργανο τῆς ἐπιστημονικῆς δραστηριότητος τῆς Ἰατρικῆς Σχολῆς τοῦ Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης καὶ ἐκδίδεται στὴν ἀγγλικὴ καὶ ἑλληνικὴ γλώσσα μὲ τὸ αὐτὸ περιεχόμενο. Περιλαμβάνει:

α) Πρωτότυπες ἐπιστημονικὲς ἐργασίες διεξαχθεῖσες στὶς κλινικὲς καὶ τὰ ἐργαστήρια τῆς Ἰατρικῆς Σχολῆς.

β) Περιληπτικὴ ἀπόδοση τῶν διατριβῶν ἐπὶ Ὑφηγεσία καὶ ἐπὶ Διδακτορία ποὺ ὑποβλήθηκαν καὶ ἐγκρίθηκαν ἀπὸ τὴν Ἰατρικὴ Σχολή.

γ) Λόγους ποὺ ἐκφωνήθηκαν στὴν Ἰατρικὴ Σχολὴ ἀπὸ ἐπιστήμονες ποὺ ἀναγορεύθηκαν ἀπὸ αὐτὴν ὡς ἐπίτιμοι Διδάκτορες.

Διευθυντὴς Ἐπετηρίδας καὶ ὑπεύθυνος ἐκδόσεως: Καθηγητὴς

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΝΔΡΕΒΙΩΤΗΣ

Ἡ Ἐπετηρίδα ἀναφέρεται στὴν Εἰδικὴ Δημοσίευση τῆς UNESCO μὲ τὸν κωδικὸ ἀριθμὸ 025-3239

Διὰ ἀλληλογραφία: Νικόλαος Καν δρεβιώτης, Καθηγητὴς Πανεπιστημίου, Ἐργαστήριον Παθολογικῆς Ἀνατομικῆς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Πίνακας περιεχομένων σελ. 375 - 376.

I. FREE ORIGINAL WORKS

Ι. ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 9-28, 1982

From the Department of Physiology, Medical School
Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Director: Professor M. Apostolakis

EFFECTS OF GROWTH HORMONE AND TRIIDOTHYRONINE ON PERIPHERAL NERVE REGENERATION

by

E. KONTOLEON-VAKALOPOULOU, M. APOSTOLAKIS
and S. BOUNTZIOUKAS

ABSTRACT

In this study the effect of growth hormone (GH) and triidothyronine (T_3) on the regeneration of the sciatic nerve following axonotmesis was investigated. ^{14}C-leucine and ^{14}C-oleic acid were used as tracers for the determination of protein and lipid transport at the site of injury.

In order to study the effect of GH, this hormone was injected intraperitoneally seven days after axonotmesis; one or two hours later the animals were sacrificed.

In order to study the effect of T_3, this hormone was administered per os every day beginning on the day following axonotmesis for three days; these animals were also sacrificed five hours after the last dose. In all animals the concentration of radioactivity was measured in the intact and crushed sciatic nerve and in samples taken from the brain, spinal cord and blood.

The main conclusions were as follows:

1) In the «crushed nerve a substantial increase of ^{14}C-leucine concentration appears especially at the side of injury.

2) Treatment with GH or T_3 causes a still higher increase of ^{14}C-leucine concentration at the site of the injury and the surrounding area.

3) Treatment with T_3 increases the velocity of transport of ^{14}C-leucine.

4) In the «crushed» nerve an increase of ^{14}C-oleic acid concentration appears especially at the site of the lesion.

5) *Treatment with T_3 causes a still higher increase of ^{14}C-oleic acid concentration proximal to the lesion.*

6) *Treatment with GH decreases the concentration of ^{14}C-oleic acid in all nervous tissues and in the sciatic nerves except in the region proximal to the «crush» lesion.*

INTRODUCTION

This study is part of a general research programme concerning agents which promote the regeneration of peripheral nerves and in particular that of the neuraxons. The main object of the present investigations was to observe the effects of Growth Hormone and Triidothyronine on protein and lipid transport from the neuron cell body to the regenerating injured area.

A description of the lesions observed in neuraxons and nerve cells after damage to the nerve was first given many years ago (Nissl, 1892). The increased knowledge in recent years of the many factors which participate in normal nerve function has played a considerable part in our present wider understanding of many details about the process of neuraxon regeneration after injury. Among these factors the axoplasmic flow and the axoplasmic transport phenomena are of particular interest. The first involves a slow passive flow of substances from the body of the nerve cell to the neuraxon due to peristaltic movements of the neuroplasm. Axoplasmic transport (Kristensson et al., 1971; Komiya and Austin, 1974) involves an active and more rapid transport of macromolecules along the neuraxon in two directions, i.e. both from the body of the nerve cell to the periphery (anterograde axonal transport) and vice versa (retrograde axonal transport).

Many studies have shown that this axoplasmic transport action plays a significant role in the process of regeneration of the neuraxon and that a number of factors are involved in this complex transport mechanism by means of which various substances are conveyed to and from the nerve periphery (Puszkin and Berl, 1972; Puszkin et al., 1972; Aguilar et al., 1973; Guth, 1974).

Many factors influence the regeneration of nerves; among those which have been widely discussed are electric activity, the age of the animal, the exact location of the nerve injury and the so-called «nerve growth factor» (Scott et al., 1966; Griffith and Lavelle, 1971; Wall and Gutnick, 1974; Bradshaw, 1978).

It is obvious that regeneration of an injured nerve does not depend

only on the transport of substances from the neuron cell body to the periphery along the axon, but also on the rate of synthesis of those various substances in the cell body. Therefore, it is probable that the regeneration rate can be significantly influenced by an increase both in the biosynthesis rate of the different active substances in the nerve cells and also in the rate at which these same substances are transported to the nerve periphery. There have been several investigations into the mechanisms involved in the regeneration process in the neuron, (both in the nerve cells and the neuraxons), and particulary in connection with the increased rate of biosynthesis of various essential substances (i.e. RNA, proteins and lipids) in the neuron body (Murray, 1973; Torvik and Skjörten, 1974; McLean et al., 1976; Härkönen and Kauffman, 1973, 1974). On the basis of these studies it has been concluded that, after injury to the nerve there is a response from the nerve cells which is associated with morphological changes of the neuroplasm; elements of this «altered» neuroplasm are then transported to the neuraxon.

In our study human growth hormone (hGH) and triidothyronine were employed in view of these hormones' effects on the biosynthesis of proteins and lipids; our main purpose was to ascertain whether these hormones have any specific effect on the biosynthesis of essential substances in nerve cells, if they affect the rate at which such substances are conveyed to the injured neuraxon and finally whether a possibility exists of their being employed therapeutically in traumatic peripheral nerve lesions.

MATERIALS AND METHODS

Eighty New Zealand male rabbits weighing 2,5 to 3,0 kg housed under stable conditions and at a constant temperature of 22-24° C, were used. The animals were acclimatized in the laboratory under these conditions for fifteen days prior to the beginning of the experiment. Subsequently the right sciatic nerve of all the rabbits was crushed for a period of 90 seconds by a forceps (1,5 mm width) so that axonotmesis ensued.

Forty of the animals were used for the study of proteins after the incorporation of the tracer ^{14}C-leucine (programme A). The remaining forty were used for the study of lipids after the incorporation of the tracer ^{14}C-oleic acid (programme B).

In programme A the animals were divided into two equal groups, A_1 and A_2. In group A_1 the action of human Growth Hormone —hGH—

on the regenerating sciatic nerve was studied, while in group A_2 the corresponding effects of T_3 were investigated. In programme B there was a similar division into groups B_1 (hGH study) and B_2 (T_3 study).

Seven days after axonotmesis had occurred, ten animals each of groups A_1 and B_1 (subgroups A_1G and B_1G respectively) were injected intraperitoneally with 0,5 I.U./kg b.w. of human growth hormone (Crescormon, Kabi). The other ten animals of groups A_1 and B_1 served as controls (subgroups A_1C and B_1C respectively). Simultaneously with the hGH injection, all animals of group A_1 were injected intravenously with ^{14}C-leucine (1,25 μCi/kg b.w.) and all of group B_1 with ^{14}C-oleic acid (3,5 μCi/kg b.w.). Half of the animals of each subgroup were sacrificed after a period of 60 minutes following the injection of the isotope and the remainder after a period of 120 minutes.

In order to study the effect of T_3, 20 μg/kg b.w. of L-triidothyronine (tertroxin Glaxo) per day were administered per os to ten animals of both groups A_2 and B_2 (subgroups A_2T and B_2T respectively) beginning on the day following axonotmesis and for the next three days. Five hours after the last dose of T_3 had been administered, these subgroups (A_2T and B_2T) and the corresponding subgroups of control animals (A_2C and B_2C) were injected intravenously with the relevant corresponding radioisotope (1,25 μCi/kg b.w. ^{14}C-leucine for programme A and 2,5 μCi/kg b.w. ^{14} C-oleic acid for programme B). As before, half of the animals of each subgroup were sacrificed 60 min after the isotope injection and the remaining animals after 120 minutes (fig. 1).

Both the left and right sciatic nerves were removed from all animals and divided into four equal segments (Nos I-IV); these were then checked for radioactivity as were samples taken from the brain (motor area), spinal cord (L_5, S_1) and blood. Segment III* of the right sciatic nerve was the segment bearing the lesion (fig. 2). All the tissue samples were dissolved by SOLUENE 350 and the solution was decolorized by means of isopropanol and H_2O_2; 10 ml of liquid scintillator (9 ml Insta Gel and 1 ml 0,5 N HCl) were added to the solution and the level of radioactivity was measured by a spectrometer (Tricarb, Packard).

Student's test was employed to investigate the significancy of mean value differences.

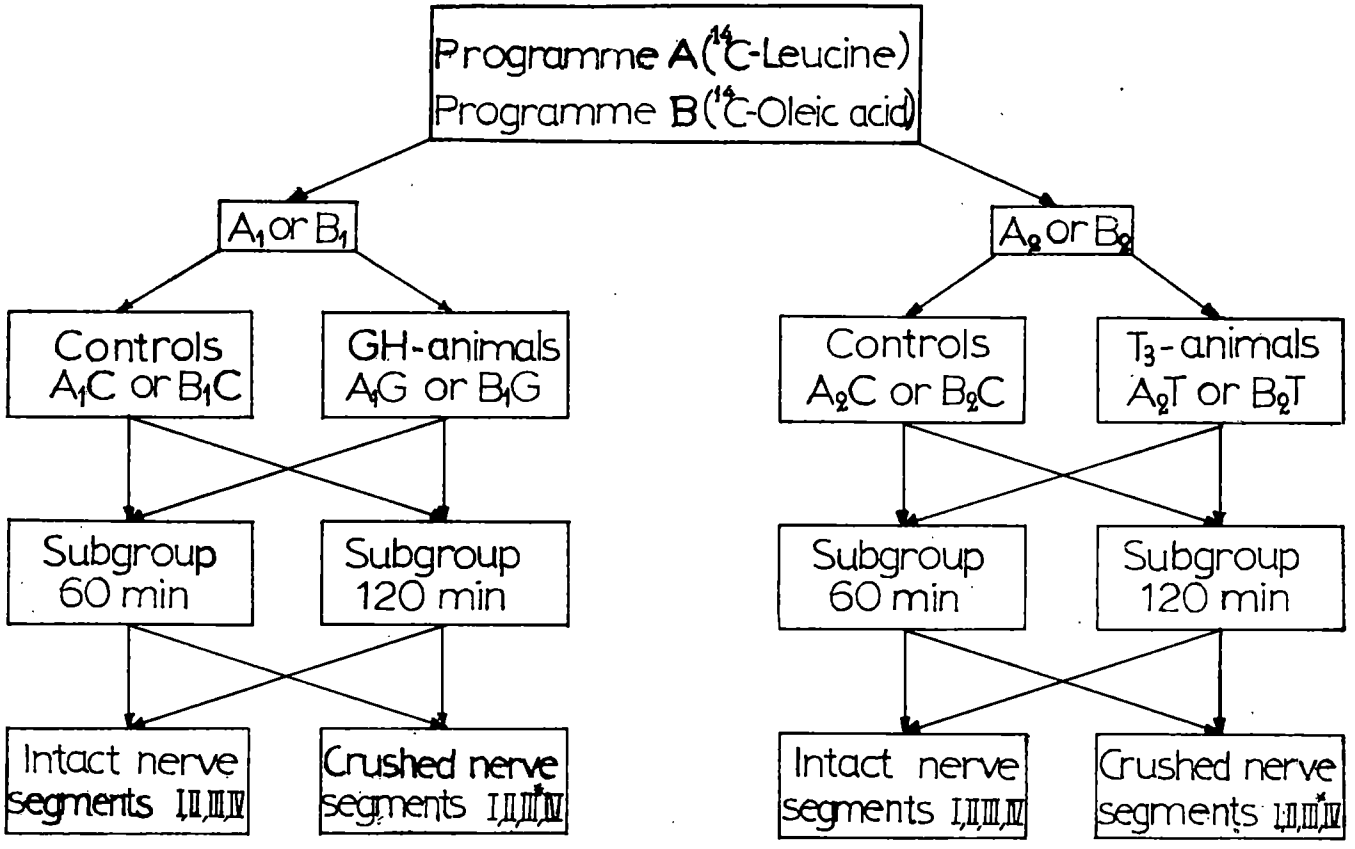


Fig. 1. Experimental plan diagram (see text).

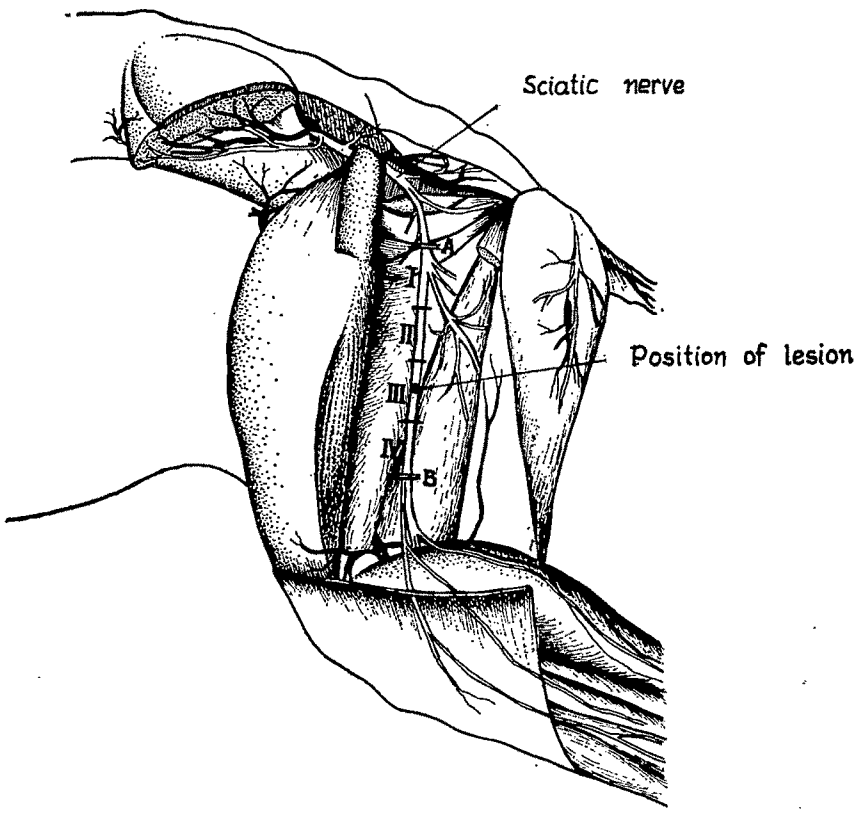


Fig. 2. Rabbit sciatic nerve. A-B: Part removed for investigation and divided into segments I-IV.

Σχ. 2. Σχηματική παράσταση τοῦ ἰσχιακοῦ νεύρου κουνελιοῦ. Α - Β περιοχὴ ἀφαιρέσεως.

RESULTS AND DISCUSSION

Programme A. Incorporation of ^{14}C-leucine

The results of experiments on the animals of group A_1 showing the effect of GH, are presented in tables 1, 2 and 3. Table 1* indicates the concentration level of ^{14}C-leucine in the sciatic nerve of controls (subgroup A_1C). Radioactivity concentration was found to be approximately the same in the four segments of intact nerve at the end of the first and second hour. In the crushed nerve the radioactivity concentration in segment III* was higher than in the other segments. The differences

* All tables show mean values ± Se.

between the mean value for the intact nerve (I-IV) and the values for segments III* and IV of the crushed nerve were statistically significant at the end of the first and second hour ($P < 0,0025$ for all cases).

TABLE 1

Concentration of radioactivity (^{14}C-leucine) in dpm/g tissue in the sciatic nerves of control animals (subgroup A_1C)

Intact nerve			Crushed nerve		
Segments of sciatic nerve	A_1C_{60} (1st hour)	A_1C_{120} (2nd hour)	Segments of sciatic nerve	A_1C_{60} (1st hour)	A_1C_{120} (2nd hour)
I	1435±113	1280±95	I	1664±200	1419±170
II	1371±117	1358±186	II	1706±100	1766±142
III	1175±55	1355±128	III*	2971±242	3564±207
IV	1314±125	1423±170	IV	2340±212	2257±180
Mean value	1323±53	1354±68	—	—	—

Table 2 shows the concentration level of ^{14}C-leucine in the sciatic nerve of the hGH treated animals (subgroup A_1G). Radioactivity concentration was approximately the same in the four intact nerve seg-

TABLE 2

Concentration of radioactivity (^{14}C-leucine) in dpm/g tissue in the sciatic nerves of the hGH treated animals (subgroup A_1G)

Intact nerve			Crushed nerve		
Segments of sciatic nerve	A_1G_{60} (1st hour)	A_1G_{120} (2nd hour)	Segments of sciatic nerve	A_1G_{60} (1st hour)	A_1G_{120} (2nd hour)
I	1823±100	1835±104	I	2068±100	2753±206
II	1819±175	1814±206	II	2190±146	3071±230
II	1860±134	1973±114	III*	3566±243	4889±143
IV	2014±192	1880±65	IV	3123±188	4012±268
Mean value	1879±71	1875±61	—	—	—

ments at the end of the first and second hour; the mean value for these four segments was statistically higher than the corresponding mean value of the controls ($P < 0,0005$ for both cases). In the crushed nerve the concentration of radioactivity in segment III* was higher than in the other segments. The differences between the mean value for the intact nerve (I-IV) and the values for segments III* and IV of the

crushed nerve were statistically significant at the end of the first and second hour ($P < 0,0005$ for all cases).

By comparing tables 1 and 2 it may be seen that in the injured nerve there is a statistically significant difference between the controls and the «GH animals» at the end of the first and second hour in segments II (1706-2190, $P < 0,0125$, 1766-3071, $P < 0,0005$) and IV (2340-3123, $P < 0,0125$, 2257-4012, $P < 0,0005$). In segment III* there is a statistically significant difference only at the end of the second hour (3564-4889, $P < 0,025$). It can be concluded that on the seventh day of regeneration of the crushed nerve there is an increase in the incorporation of amino acid; this probably indicates an increase in proteinosynthesis on the body cell of neurons, coupled possibly with an increase in the rate of protein transport to the injured site. Following the administration of growth hormone these results are still more clearly evident.

That GH causes an increased proteinosynthesis in rat diaphragm has been shown by Scow, 1959, Kostyo and Knobil, 1959, Isaksson et al., 1978, Albertsson-Wikland et al., 1979, Albertsson-Wikland and Isaksson, 1978. The results of our experiments show a similar effect on peripheral nerve tissue. Thus, in our study the concentration of radioisotope in the injured nerve of «GH animals» in segment II is 174%, in segment III* 137% and in segment IV 178% as compared to the values of the corresponding segments in the injured nerve of control animals at the end of the second hour. The fact that the concentration of radioisotope generally shows a characteristic increase along the injured nerve as compared to the intact, suggests that the uptake of the amino acid in the crushed nerve takes place from the body cell of neurons and not from the surrounding tissues. Generally, GH seems to increase the rate of protein transportation and probably that of proteinosynthesis, but does not affect the speed of the transportation. This is made clear in Fig. 3 which shows that, in the segment III* the higher concentration of leucine appears at the end of 120 min both in the controls and in the «GH animals». This means that the time factor is «irrelevant» when considering the effect of GH on the peak of concentration of labelled amino acid at the site of the injured nerve.

Table 3 shows the concentrations of radioactivity of group A_1 animals in the brain, spinal cord and blood. In the brain there is a higher radioisotope concentration in the animals of subgroup A_1G than in those of subgroup A_1C. In blood there is a higher concentration of ^{14}C-leucine at the end of the second hour in both subgroups as compared to the

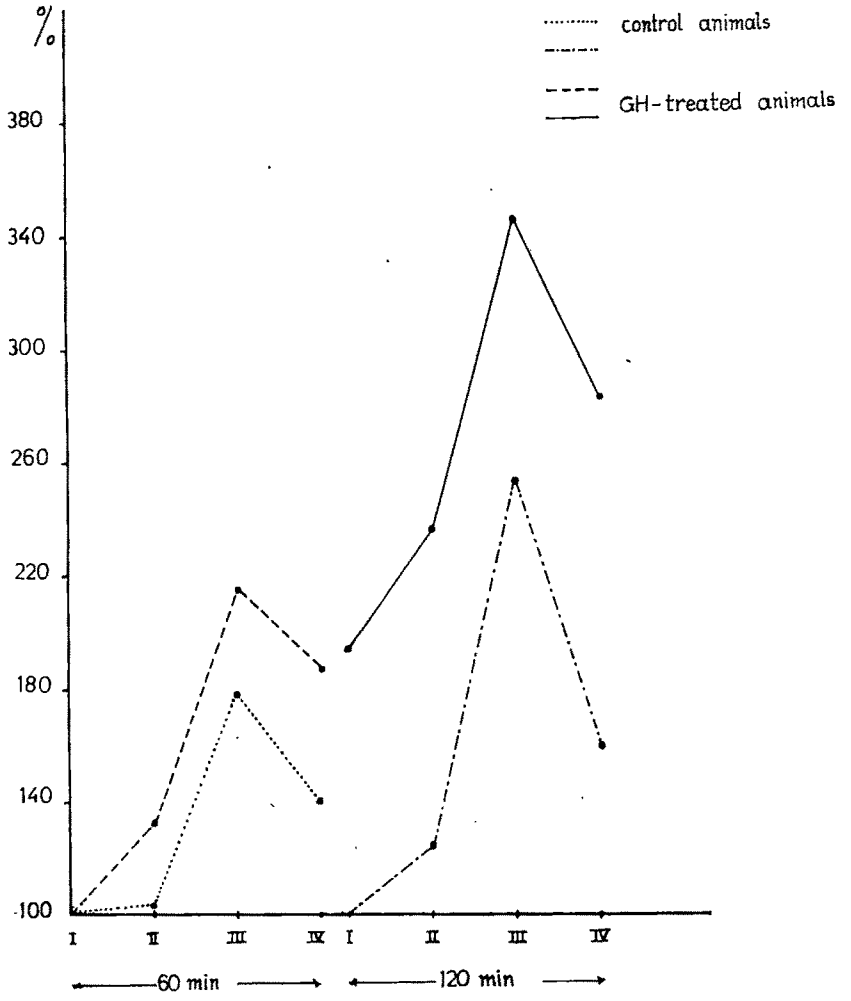


Fig. 3. Radioactivity concentration levels (^{14}C-leucine) in the four segments of the crushed sciatic nerve at the end of 60 and 120 min, in the GH treatment animals and in the control group.

Σχ. 3. Γραφική παράσταση τῶν μεταβολῶν τῆς συγκεντρώσεως τῆς ραδιενέργειας (^{14}C-λευκίνη) στὰ διάφορα τμήματα τοῦ τραυματισμένου ἰσχιακοῦ νεύρου, κατὰ τὸ τέλος τῶν 60 καὶ 120 min., τῶν μαρτύρων καὶ τῶν GH ζώων.

first hour (N.S.S.). Also, the values in «GH animals» (A_1G) were generally higher than in the control subgroup (A_1C).

TABLE 3

Concentration of radioactivity (^{14}C-leucine) in dpm/g tissue in the brain, spinal cord and blood of group A_1 animals.

Tissue	Subgroup A_1C		Subgroup A_1G	
	A_1C_{60} (1st hour)	A_1C_{120} (2nd hour)	A_1G_{60} (1st hour)	A_1G_{120} (2nd hour)
Brain	2736±309	2617±294	3296±203	3457±145
Spinal cord L_5	2163±127	1968±197	2159±116	2344±166
Spinal cord S_1	2157±225	2203±160	2242±235	2536±309
Blood	2747±83	3372±106	4019±305	4842±103

In tables 4, 5 and 6 the results corresponding to group A_2 (the effect of T_3) are shown. Table 4 refers to the concentration of ^{14}C-leucine

TABLE 4

Concentration of radioactivity (^{14}C-leucine) in dpm/g tissue in the sciatic nerves of control animals (subgroup A_2C).

Intact nerve			Crushed nerve		
Segments of sciatic nerve	A_2C_{60} (1st hour)	A_2C_{120} (2nd hour)	Segments of sciatic nerve	A_2C_{60} (1st hour)	A_2C_{120} (2nd hour)
I	1651±259	1624±310	I	1853±170	1891±265
II	1622±264	1551±294	II	2581±190	2375±356
III	1642±248	1661±219	III*	3337±297	4147±252
IV	1675±216	1649±220	IV	3119±348	3239±224
Mean value	1647±111	1618±118	—	—	—

in the sciatic nerve of controls (subgroup A_2C). The radioactivity concentration level is approximately the same in the four segments of intact nerve at the end of both the first and the second hour. In the crushed nerve the concentration of radioactivity of segment III* is higher than in the other segments. The differences between the mean value for the intact nerve (I-IV) and the values for the segments II, III* and IV of the crushed nerve are statistically significant at the end of the first and the second hour ($P < 0{,}02$ for all cases).

Table 5 refers to the concentration of ^{14}C-leucine in the sciatic nerve of T_3 treated animals (subgroup A_2T). The radioactivity concentration level is approximately the same in the four segments of intact nerve at the end of the first and second hour and the mean value of

these four segments is significantly higher than the corresponding mean value of the controls ($P < 0,0025$, $P < 0,025$). In the crushed nerve the concentration of radioactivity in segment III* is higher than in the other segments. The differences between the mean value for the intact nerve (I-IV) and the values for the segments II, III* and IV of the crushed nerve are statistically significant at the end of the first and second hour ($P < 0,02$ for all cases).

TABLE 5

Concentration of radioactivity (^{14}C-leucine) in dpm/g tissue in sciatic nerves of the T_3 treated animals (subgroup A_2T).

Intact nerve			Crushed nerve		
Segments of sciatic nerve	A_2T_{60} (1sr hour)	A_2T_{120} (2nd hour)	Segments of sciatic nerve	A_2T_{60} (1st hour)	A_2T_{120} (2nd hour)
I	1881±208	2060±293	I	2455±266	2377±230
II	1913±143	1969±270	II	3329±242	2931±339
III	2212±264	1977±193	III*	5097±464	4553±171
IV	2366±195	1864±172	IV	3807±298	3694±252
Mean value	2093±96	1967±111	—	—	—

By comparing tables 4 and 5 it can be seen that in the injured nerve there is a statistically significant difference between the control and «T_3 animals» at the end of the first hour in segments II (2581-3329, $P < 0,025$) and III* (3337-5097, $P < 0,005$). It can be concluded that on the third day of regeneration of the crushed nerve, there is an increase in amino acid incorporation and also probably an increase in protein synthesis and transport towards the site of injury. The changes are still more marked following the administration of thyroid hormone.

Some authors (Fertig et al., 1971, Cockett and Kiernan, 1973, and Cook and Kiernan, 1976) found that T_3 causes an increase of proteinosynthesis in nerve tissues (brain and peripheral nerves), while others (Frigell and McLean, 1979) do not accept that T_3 acts on nerve regeneration proteinosynthesis; however the dosage that the latter administered (1 γ/kg b.w. per day subcutaneously) was extremely low and possibly insufficient.

Our data show an increase of ^{14}C-leucine incorporation at the site of injury, especially at the end of the first hour after the administration of T_3. The concentration of radioactivity in segment II was

128%, in segment III* 153% and in segment IV 122% when compared to the values of the corresponding segments of the crushed nerve of control animals at the end of the first hour. Generally, T_3 seems to increase not only the amount of protein being transported (and also proteinosynthesis) but also the speed of transpotration. This may be seen from fig. 4 which shows that in segment III* the higher consentration of leucine appears in the controls and the end of 120 min, while, in direct contrast, the higher consentration of leucine after T_3

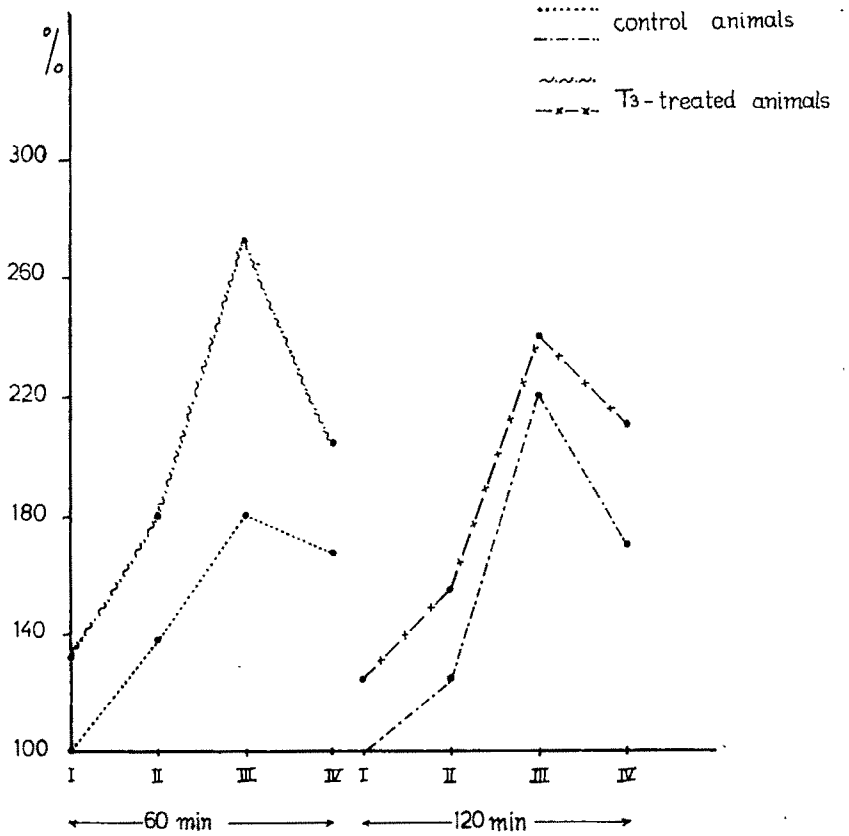


Fig. 4. Radioactivity concentration levels (^{14}C-leucine) in the four segments of the crushed sciatic nerve at th e and of 60 and 120 min, in the T_3 treated animals and inthecontrol ed sciatic nerve at the end of 60 and 120 min, in the T_3 treated animals and in the control group.

Σχ. 4. Γραφική παράσταση τῶν μεταβολῶν τῆς συγκεντρώσεως τῆς ραδιενέργειας (^{14}C-λευκίνη) στὰ διάφορα τμήματα τοῦ τραυματισμένου ἰσχιακοῦ νεύρου, κατὰ τὸ τέλος τῶν 60 καὶ 120 min., τῶν μαρτύρων καὶ τῶν T_3 ζώων.

administration appears at the end of 60 min, i.e., sooner.

Table 6 shows the radioactivity concentrations in the brain, spinal cord and blood of group A_2 animals. In the brain, there is a higher concentration of radioisotope in the animals of subgroup A_2T than in those of subgroup A_2C. In the blood, there is not a statistically significant increase of concentration of ^{14}C-leucine at the end of the second hour, both in control animals and «T_3 animals» as compared to the corresponding values at the end of the first hour. In «T_3 animals» there is a statistical-

TABLE 6

Concentration of radioactivity (^{14}C-leucine) in dpm/g tissue in the brain, spinal cord and blood of group A_2 animals.

	Subgroup A_2C		Subgroup A_2T	
Tissue	A_2C_{60} (1st hour)	A_2C_{120} (2nd hour)	A_2T_{60} (1st hour)	A_2T_{120} (2nd hour)
Brain	3386±286	3199±329	3914±422	3923±249
Spinal Cord L_5	2066±194	2239±249	2260±256	2644±137
Spinal Cord S_1	2494±188	2577±261	3012±392	3022±157
Blood	3264±460	3605±298	4581±371	5222±274

ly higher concentration of labelled amino acid than in the controls both at the end of the first and of the second hour ($P < 0,025$ and $P < 0,0025$ respectively).

Programme B: Incorporation of ^{14}C-oleic acid

The results of the experiments on the animals of group B_1 showing the effect of GH are presented in tables 7, 8 and 9. Table 7 shows the concentration of ^{14}C-oleic acid in the sciatic nerve of the controls (subgroup B_1C). The radioactivity concentration level is approximatelly the same in the four segments of intact nerve at the end of the first and second hour. In the crushed nerve the concentration of radioactivity in segment II is higher than in the other segments. The differences between the mean value for the intact nerve (I-IV) and the values for segments II, III* and IV of the crushed nerve are statistically significant at the end of the first hour ($P < 0,05$, $P < 0,025$ and $P < 0,02$ respectively).

Table 8 refers to the concentration of ^{14}C-oleic acid in the sciatic nerve of the animals treated with GH (subgroup B_1G). The radioactivity concentration level is approximately the same in the four segments of

TABLE 7

Concentration of radioactivity (^{14}C-oleic acid) in dpm/g tissue in the sciatic nerves of control animals (subgroup B_1C).

Intact nerve			Crushed nerve		
Segments of sciatic nerve	B_1C_{60} (1st hour)	B_1C_{120} (2nd hour)	Segments of sciatic nerve	B_1C_{60} (1st hour)	B_1C_{120} (2nd hour)
I	4575±286	5330±525	I	5621±370	4980±296
II	4792±191	5385±462	II	6081±228	6254±630
III	4658±70	5225±464	III*	5680±307	5079±285
IV	4891±266	5715±655	IV	5948±315	5902±303
Mean value	4729±102	5413±241	—	—	—

the intact nerve at the end of the first and second hour and the mean value of these four segments is signigicantly lower than the corresponding mean value of the controls ($P < 0{,}0005$ for all cases). In the crushed nerve the concentration of radioactivity in segment II is higher than in the other segments. The differences between the mean value for the intact nerve (I-IV) and the values for the segments II and IV of crushed nerve are statistically significant at the end of both the first and the second hour ($P < 0{,}05$ in all cases).

TABLE 8

Concentration of radioactivity (^{14}C-oleic acid) in dpm/g tissue in the sciatic nerves of the GH treated animals (subgroup B_1G).

Intact nerve			Crushed nerve		
Segments of sciatic nerve	B_1G_{60} (1st hour)	B_1G_{120} (2nd hour)	Segments of sciatic nerve	B_1G_{60} (1st hour)	B_1G_{120} (2nd hour)
I	3518±383	4405±560	I	4586±414	4369±352
II	3601±250	3815±409	II	6224±320	6999±782
III	3994±447	3753±384	III*	4905±518	4319±467
IV	3878±365	3784±357	IV	5544±464	5009±402
Mean value	3747±175	3939±213	—	—	—

By comparing tables 7 and 8 it can be concluded that on the seventh day of regeneration of the crushed nerve there is an increase of oleic acid incorporation; this could mean that there has taken place an increase in synthesis as wellas an increase in the transportation of oleic acid to the

site located directly proximal to the injury (segment II). This effect remains also following administration of GH; this fact is especially important because GH decreases the incorporation of oleic acid in the remaining segments (I, III* and IV) of the crushed nerve. There is also a decrease of concentration of oleic acid in the intact nerve, in the brain and spinal cord. Brattgard et al., 1958, found that after axonotmesis of the hypoglossal nerve, a significant increase in the synthesis of lipids between the 3rd and the 12th day occured. Härcönen and Kauffman (1973, 1974) associate this increase of lipids with the increase of oxidative enzymes of the pentose phosphate pathway. Our data agree with the results of the above authors; moreover we found that GH administration decreases the concentration of oleic acid in all nervous tissues except just proximal to the lesion where probably the mechanism of regeneration «overcomes» the general action of GH.

Table 9 refers to the concentration of radioactivity in the brain, spinal cord and blood of group B_1 animals. In the brain and spinal cord there is a significant decrease of the concentration of labelled oleic acid after the administration of GH ($P < 0,05$). In blood, there is a significant decrease of ^{14}C-oleic acid concentration at the end of the second hour, both in the control animals and those treated with GH as compared to the corresponding values at the end of the first hour. No statistically signifant action of GH on ^{14}C-oleic acid concentration in blood was observed.

TABLE 9

Concentration of radioactivity (^{14}C-oleic acid) in dpm/g tissue in the brain, spinal cord and blood of group B_1 animals.

	Subgroup B_1C		Subgroup B_1G	
Tissue	B_1C_{60} (1st hour)	B_1C_{120} (2nd hour)	B_1G_{60} (1st hour)	B_1G_{120} (2nd hour)
Brain	4844±449	4268±371	4228±195	3222±352
Spinal Cold L_3	3681±305	2842±211	2672±223	2052±300
Spinal Cord S_1	3546±310	2881±274	2826±158	2321±146
Blood	11062±1128	7061±807	10459±585	5769±101

The results of the experiments on the animals of group B_2 showing the effect of T_3 are presented in tables 10, 11 and 12. Table 10 presents the concentration of ^{14}C-oleic acid in the sciatic nerve of the controls (subgroup B_2C). The radioactivity concentration level is approximately

the same in the four segments of the intact nerve at the end of the first and second hour. In the crushed nerve the concentration of radioactivity of segment III* is higher than in the other segments at the end of the first hour. No significant differences between the four segments of crushed nerve can be observed at the end of the second hour. The differences between the mean value for the intact nerve (I-IV) and the values for segments II, III* and IV, of the crushed nerve are statistical-

TABLE 10

Concentration of radioactivity (^{14}C-oleic acid) in dpm/g tissue in the sciatic nerves of control animals (subgroup B_2C).

Intact nerve			Crushed nerve		
Segments of sciatic nerve	B_2C_{60} (1st hour)	B_2C_{120} (2nd hour)	Segments of sciatic nerve	B_2C_{60} (1st hour)	B_2C_{120} (2nd hour)
I	2928±279	2019±305	I	3320±403	2123±292
II	2621±253	2146±328	II	3744±473	2734±153
III	2741±254	2172±321	III*	4545±456	2788±282
IV	2948±434	2200±364	IV	3909±288	2616±232
Mean value	2809±144	2134±148	—	—	—

ly significant at the end of the first hour ($P < 0,05$, $P < 0,005$, $P < 0,05$ respectively).

Table 11 shows the concentration of ^{14}C-oleic acid in the sciatic nerve of the animals treated with T_3 (subgroup B_2T). The radioactivity concentration level is approximately the same in the four segments

TABLE 11

Concentration of radioactivity (^{14}C-oleic acid) in dpm/g tissue in the sciatic nerves of the T_3 treatment animals (subgroup B_2T).

Intact nerve			Crushed nerve		
Segments of sciatic nerve	B_2T_{60} (1st hour)	B_2T_{120} (2nd hour)	Segments of sciatic nerve	B_2T_{60} (1st hour)	B_2T_{120} (2nd hour)
I	2950±135	1740±182	I	4189±285	1885±161
II	2806±249	1548±240	II	4983±140	2406±248
III	2698±140	1538±213	III*	4301±418	2132±214
IV	2783±221	1462±185	IV	4310±168	1767±230
Mean value	2809±89	1572±95	—	—	—

of the intact nerve at the end of the first and second hour, but at the end of the second hour it is significantly lower than at the end of the first hour ($P < 0{,}0005$). In the crushed nerve the concentration of radioactivity in segment II is higher than in the other segments at the end of the first hour. The values and the differences at the end of the second hour are similar but on the whole lower. The differences between the mean value for the intact nerve (I-IV) and the values for segments II, III* and IV of the crushed nerve are statistically significant at the end of the first hour ($P < 0{,}0005$ in all cases).

Comparing tables 10 and 11, it can be seen that in the injured nerve there is a statistically significant difference between the controls and the T_3 treated animals at the end of the first hour in segment II (3744-4983, $P < 0{,}025$). It can thus be concluded that on the third day of the crushed nerve regeneration there is an increase in oleic acid incorporation at the site of the injury and thus probably an increase in synthesis and in transport of lipids to this area. These changes are enhanced after the administration of thyroid hormone, especially in the region proximal to the injury. It was found further, that the increase of ^{14}C-oleic acid incorporation in segment II at the end of the first hour was 133% as compared to the corresponding crushed nerve segment in control animals. This probably means that T_3 acts with particularly effect on the mechanism of regeneration in this area.

Table 12 finally presents the concentration of radioactivity in the brain, spinal cord and blood of group B_2 animals. In the brain and spinal cord there is a significantly lower concentration of radioactivity in the animals of subgroups B_2C and B_2T at the end of the second hour than in the corresponding subgroup at the end of the first hour. In the blood there is a significant decrease of ^{14}C-oleic acid concentration at

TABLE 12

Concentration of radioactivity (^{14}C-oleic acid) in dpm/g tissue in the brain, spinal cord and blood of group B_2 animals.

	Subgroup B_2C		Subgroup B_2T	
Tissue	B_2C_{60} (1st hour)	B_2C_{120} (2nd hour)	B_2T_{60} (1st hour)	B_2T_{120} (2nd hour)
Brain	3307±252	2128±102	3373±255	1857±152
Spinal Cord L_5	1869±102	1276±135	1941±161	1187±230
Spinal Cord S_1	1866±83	1495±134	2216±271	1307±96
Blood	7770±672	5321±359	7348±629	3684±314

the end of the second hour both in the controls and in the T_3 treated animals as compared to the corresponding values at the end of the first hour ($P < 0,01$ in all cases). Generally, the administration of T_3 does not seem to affect the concentration of ^{14}C-oleic acid in the above tissues.

CONCLUSION

The main conclusions from all the above data are as follows:

1) In the «crushed» nerve a substantial increase of ^{14}C-leucine concentration appears especially at the side of injury.
2) Treatment with GH or T_3 causes a still higher increase of ^{14}C-leucine concentration at the site of the injury and the surrounding area.
3) Treatment with T_3 increases the velocity of transport of ^{14}C-leucine.
4) In the «crushed» nerve an increase of ^{14}C-oleic acid concentration appears especially proximal to the lesion.
5) Treatment with T_3 causes a still higher increase of ^{14}C-oleic acid concentration proximal to the lesion.
6) Treatment with GH decreases the concentration of ^{14}C-oleic acid in all nervous tissues and in the sciatic nerves, except in the region proximal to the «crush» lesion.

REFERENCES

Aguilar, C., Bisby, M., Cooper, E. and *Diamond, J.* (1973): Evidence that axoplasmic transport of trophic factors is involved in the regulation of peripheral nerve fields in Salamanders. J. Physiology 234:449-464.

Albertsson-Wikland, K., Isaksson, O. (1978): Rime course of the effect of growth hormone in vitro on amino acid and monosaccharide transport and on protein synthesis in diaphragm of young normal rats. Endocrinology 120:1445-1451.

Albertsson-Wikland, K., Eden, S. and *Isaksson, O.* (1979): In vitro effects of growth hormone on protein synthesis and amino acid transport in the rat diaphragm after acute hypophysectomy. Acta physiol. scand. 105: 215-221.

Bradshaw, A. (1978): Nerve growth factor. Ann. Rev. Biochem. 47:191-216.

Brattgard, S. O., Edstrom, J. E. and *Hyden, H.* (1958): The productive capacity of the neuron in retrograde reaction. Exp. Cell. Res. 5:185-200.

Cockett, S. A., Kiernan, J. A. (1973): Acceleration of peripheral nervous regeneration in the rat by exogenous triidothyronine. Exp. Neurol. 39:389-394.

Cook, A. R., Kiernan, J. A. (1976): Effects of triidothyronine on protein synthesis in regenerating peripheral neurons. Exp. Neurology 52:515-524.

Fertig, A., Kiernan, J. A. and *Seyan, S. S. A. S.* (1971): Enhancement of axonal regeneration in the brain of the rat by corticotrophin and triidothyronine. Exp. Neurol. 33:372-385.

Frizell, M. and *McLean, W. G.* (1979): The effect of triidothyronine on axonal transport in regenerating peripheral nerves. Exp. Neurology 64:225-230.

Griffith, A. and *Lavelle, A.* (1971): Developmental protein changes in normal and chromatolytic facial nerve nuclear regions. Exp. Neur. 33:360-371.

Guth, L. (1974): Axonal regeneration and functional plasticity in the central nervous system. Exp. Neurol. 45:606-654.

Härkönen, M. and *Kauffman, F. C.* (1973): Metabolic alterations in the axotomized superior cervical ganglion of the rat. I. Energy metabolism. Brain Res. 65:127-139.

Härkönen, M. and *Kauffman, F. C.* (1974): Metabolic alterations in the axotomized superior servival ganglion of the rat. II. The pentose phosphate pathway. Brain Res. 65:141-157.

Isaksson, O., Nutting, D. F., Kostyo, J. L. and *Reagan, C. R.* (1978): Hourly variations in plasma concentrations of growth hormone and insulin and in amino acid uptake and incorporation into protein in diaphragm muscle of the rat. Endocrinology 102:1420-1428.

Komiya, J., Austin, L. (1974): Axoplasmatic flow of protein in the sciatic nerve. Exp. Neurology 43-1.

Kostyo, L. J., Knobil, E. (1959): The effect of growth hormone on the in vitro incorporation of leucine-2-^{14}C into the protein of rat diaphragm. Endocrinology 65:395-401.

Kristensson, K., Olsson, Y. and *Sjöstrand, J.* (1971): Axonal uptake and retrograde transport of exogenous proteins in the hypoglossal nerve. Brain. Res. 33:399-406.

McLean, W. G., Frizell, M. and *Sjöstrand, J.* (1976): Rapid axonal transport of labeled proteins in regenerating sensory and motor fibers of rabbit vagus nerve. Exp. Neurology 52:242-249.

Murray, M. (1973): ^{3}H-uridine incorporation by regenerating retinal gaglion cells of goldfish. Exp. Neurol. 29:489-497.

Nissl, F. (1892): Über die Veränderungen der Ganglionzellen an Facialiskern des Kanischens nach Anreissung der Nerven. All. z. Psychiat. Ihre Grenzg. 48, 197-198.

Puszkin, S., Nicklas, W. J. and *Berl, S.* (1972): Actomyosin-like protein in brain: subcellular distribution. Journal of Neurochemistry 19:1319-1333.

Puszkin, S. and *Berl, S.* (1972): Actomyosin-like protein from brain: separation and characterization of the actin-like component. Biochim. Biophys. Acta 256:695-709.

Scott, D., Gutmann, E. and *Horsky, P.* (1966): Regeneration in spinal neurons: proteosynthesis following nerve growth factor administration. Science 152:787-788.

Scow, O. R. (1959): Effect of growth hormone and thyroxine on growth and chemical composition of muscle, bone and other tissues in thyroidectomized-hypophysectomized rats. Am. J. of Physiol. 196:859-865.

Torvic, A. and *Skjörten, F.* (1974): The effect of actinomysin D upon normal neurons and retrograde nerve cell reaction. J. Neurocytol. 3:87-97.

Wall, P. D. and *Gutnick, M.* (1974): Ongoing activity in peripheral nerves. The physiology and pharmocology of impulses originating from a neuroma. Exp. Neurol. 43:580-593.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 29-44, 1982

Ἀπὸ τὸ Ἐργαστήριο Πειραματικῆς Φυσιολογίας Ἰατρικῆς Σχολῆς
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Μιχαὴλ Ἀποστολάκης

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΡΙ·Ι·ΩΔΟΘΥΡΟΝΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ

Ὑπὸ

Ε. ΚΟΝΤΟΛΕΩΝ-ΒΑΚΑΛΟΠΟΥΛΟΥ, Μ. ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗ καὶ
Σ. ΜΠΟΥΝΤΖΙΟΥΚΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στὴν πειραματικὴ αὐτὴ ἐργασία μελετήθηκε ἡ ἐπίδραση τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης καὶ τῆς τριϊωδοθυρονίνης στὴν ἀναγέννηση τοῦ τραυματισμένου ἰσχιακοῦ νεύρου κουνελιῶν. Σὰν δεῖκτες χρησιμοποιήθηκαν ἡ ^{11}C-λευκίνη καὶ τὸ ^{14}C-ἐλαϊκὸ ὀξὺ γιὰ τὴν παρακολούθηση τῶν πρωτεϊνῶν καὶ τῶν λιπιδίων. Ὁ τραυματισμὸς τοῦ νεύρου προκλήθηκε μὲ ἀξονοτομή. Ὅταν γινόταν ὁ ἔλεγχος τῆς ἐπιδράσεως τῆς GH, τὰ ζῶα θανατώνονταν ἑπτὰ ἡμέρες μετὰ τὴν ἀξονοτομή. Πρὶν ἀπὸ τὴ θανάτωση, (1 ἢ 2 ὧρες), χορηγόταν ἐφάπαξ ἐνδοπεριτοναϊκὰ GH. Ὅταν γινόταν ὁ ἔλεγχος τῆς ἐπιδράσεως τῆς T_3 τὰ ζῶα θανατώνονταν τρεῖς ἡμέρες μετὰ τὴν ἀξονοτομή. Τὰ ζῶα αὐτὰ καθημερινῶς ἔπαιρναν ἀπὸ τὸ στόμα, μὲ τὴ βοήθεια γαστρικοῦ καθετήρα, τριϊωδοθυρονίνη. Μετὰ τὴ θανάτωση σὲ ὅλα τὰ ζῶα γινόταν προσδιορισμὸς τῆς ραδιενέργειας στὸ ὑγιὲς καὶ τραυματισμένο ἰσχιακὸ νεῦρο, στὸ αἷμα, στὸν ἐγκέφαλο καὶ στὸ νωτιαῖο μυελό.

Τὰ κύρια συμπεράσματα τῆς ἐργασίας εἶναι ὅτι:

1) Στὸ τραυματισμένο νεῦρο ὑπάρχει πάντα αὔξηση τῆς ἐντάσεως τῆς μεταφορᾶς τῶν πρωτεϊνῶν, εἰδικὰ πρὸς τὸ σημεῖο τῆς βλάβης.

2) Ἡ χορήγηση τόσο τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης ὅσο καὶ τῆς τριϊωδοθυρονίνης ἐπιτείνει ἀκόμη περισσότερο τὴ συγκέντρωση τῆς ^{14}C-λευκίνης στὸ σημεῖο τῆς βλάβης καὶ στὴ γύρω περιοχὴ τοῦ νεύρου.

3) Ἡ χορήγηση τῆς τριϊωδοθυρονίνης αὐξάνει καὶ τὴν ταχύ-

τητα τῆς μεταφορᾶς τῶν πρωτεϊνῶν ἐνῶ ἡ αὐξητικὴ ὁρμόνη δὲν τὴν ἐπηρεάζει.

4) Στὸ τραυματισμένο νεῦρο ὑπάρχει πάντα αὔξηση τῆς ἐντάσεως τῆς μεταφορᾶς τῶν λιπιδίων στὸ σημεῖο τῆς βλάβης καὶ κυρίως κεντρικὰ ἀπὸ αὐτό.

5) Ἡ χορήγηση τῆς τριϊωδοθυρονίνης αὐξάνει ἀκόμη περισσότερο τὴ συγκέντρωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος κεντρικὰ ἀπὸ τὸ σημεῖο τῆς βλάβης.

6) Μὲ τὴ χορήγηση τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης, ἡ συγκέντρωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος παραμένει αὐξημένη στὸ τμῆμα κεντρικὰ τῆς βλάβης, ἐνῶ ὁπουδήποτε ἀλλοῦ προκαλεῖται μείωση τῆς συγκεντρώσεως τῆς ἀντίστοιχης ραδιενέργειας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ἡ ἐργασία αὐτὴ εἶναι μέρος ἑνὸς γενικοῦ ἐρευνητικοῦ προγράμματος σχετικοῦ μὲ τοὺς παράγοντες οἱ ὁποῖοι προάγουν τὴν ἀναγέννηση τῶν περιφερικῶν νεύρων ἢ, γιὰ τὴν ἀκρίβεια, τῶν νευριτῶν οἱ ὁποῖοι τὰ ἀποτελοῦν. Εἰδικότερα, μελετήθηκε ἡ ἐπίδραση τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης καὶ τῆς τριϊωδοθυρονίνης στὴ μεταφορὰ τῶν πρωτεϊνῶν καὶ τῶν λιπιδίων ἀπὸ τὸ κυτταρικὸ σῶμα στὸ σημεῖο τῆς βλάβης τοῦ νευράξονα στὸ ὁποῖο γίνεται καὶ ἡ ἀναγέννηση.

Ἡ περιγραφὴ τῶν μορφολογικῶν μεταβολῶν στὸ κυτταρικὸ σῶμα καὶ στοὺς νετράξονες, μετὰ ἀπὸ τραυματισμὸ τοῦ νεύρου, ἔγινε γιὰ πρώτη φορὰ πρὶν ἀπὸ πολλὰ χρόνια ἀπὸ τὸν Nissl (1892). Ἡ γνώση, κατὰ τὰ τελευταῖα χρόνια, πολλῶν παραγόντων οἱ ὁποῖοι παίρνουν μέρος στὴ φυσιολογικὴ λειτουργία τοῦ νεύρου μᾶς βοήθησε νὰ καταλάβουμε πολλὲς λεπτομέρειες σχετικὲς μὲ τὴν ἀναγέννηση τῶν νευραξόνων μετὰ ἀπὸ τὸν τραυματισμό τους. Μεταξὺ αὐτῶν τῶν παραγόντων, τὰ φαινόμενα τῆς ἀξονοπλασματικῆς ροῆς καὶ τῆς ἀξονοπλασματικῆς μεταφορᾶς παρουσιάζουν ἰδιαίτερο ἐνδιαφέρον. Ἀξονοπλασματικὴ ροὴ εἶναι ἡ ἀργὴ «παθητικὴ» ροὴ οὐσιῶν ἀπὸ τὸ σῶμα τοῦ κυττάρου πρὸς τὴν περιφέρεια καὶ ὀφείλεται στὴν «περισταλτικὴ» κίνηση ποὺ παρουσιάζει τὸ νευρόπλασμα. Ἀξονοπλασματικὴ μεταφορὰ εἶναι ἡ σχετικὰ ταχύτερη ἐνεργητικὴ μεταφορὰ μακρομορίων καὶ πρὸς τὶς δύο κατευθύνσεις (ὀρθόδρομος, ἀντίδρομος) κατὰ μῆκος τοῦ νευράξονα (Kristensson καὶ συν., 1971, Komiya καὶ Austin, 1974).

Ἀπὸ πολλὲς μελέτες φάνηκε ὅτι ἡ ἀξονοπλασματικὴ μεταφορὰ παίζει ἕνα σημαντικὸ ρόλο στὴν πορεία τῆς ἀναγεννήσεως τῶν νευραξόνων καὶ ὅτι διάφορες αἰτίες ἐπηρεάζουν τὸ μηχανισμὸ αὐτῆς τῆς μεταφορᾶς (Puszkin καὶ Berl, 1972, Puszkin καὶ συν., 1972, Aguilar καὶ συν., 1973, Guth, 1974).

Ἡ ἀναγέννηση τῶν νεύρων ἐπηρεάζεται ἐπίσης ἀπὸ πολλοὺς παράγοντες, μεταξὺ τῶν ὁποίων συζητήθηκαν εὐρύτατα ἡ ἠλεκτρικὴ δραστηριότητα τοῦ νευρώνα, ἡ ἡλικία τοῦ ζώου, ἡ θέση καὶ ἡ φύση τῆς βλάβης καθὼς καὶ ἕνας εἰδικὸς παράγοντας ποὺ ὀνομάζεται «αὐξητικὸς νευρικὸς παράγοντας» (Nerve growth factor) (Scott καὶ συν., 1966, Griffith καὶ Lavelle, 1971, Wall καὶ Gutnick, 1974, Bradshaw, 1978).

Ὅπως εἶναι φανερό, ἡ ἀναγέννηση τοῦ τραυματισμένου νεύρου δὲν ἐξαρτᾶται μόνο ἀπὸ τὴ μεταφορὰ τῶν οὐσιῶν ἀπὸ τὸ κυτταρικὸ σῶμα τοῦ νευρώνα στὴν περιφέρεια κατὰ μῆκος τοῦ νευράξονα, ἀλλὰ καὶ ἀπὸ τὴν ποσότητα τῶν οὐσιῶν οἱ ὁποῖες συνθέτονται στὸ κυτταρικὸ σῶμα. Πιθανότατα λοιπόν, ἡ ταχύτητα τῆς ἀναγεννήσεως νὰ ἐπηρεάζεται σημαντικὰ ἀφ' ἑνὸς ἀπὸ τὴν αὔξηση τῆς βιοσυνθέσεως τῶν διαφόρων οὐσιῶν στὸ νευρικὸ κύτταρο, καὶ ἀφ' ἑτέρου ἀπὸ τὴν ποσότητα καὶ τὴν ταχύτητα μὲ τὴν ὁποία αὐτὲς οἱ οὐσίες μεταφέρονται στὴν περιφέρεια. Ὑπάρχουν πολλὲς μελέτες σχετικὰ μὲ τὸ μηχανισμὸ τῆς ἀναγεννήσεως τῶν νευρώνων σὲ συνδυασμὸ μὲ τὴν αὔξηση τῆς βιοσυνθέσεως ποικίλων οὐσιῶν (RNA, πρωτεΐνες, λιπίδια) στὸ κυτταρικὸ σῶμα τοῦ νευρώνα (Murray, 1973, Torvik καὶ Svjörten, 1974, McLean καὶ συν., 1976, Härkönen καὶ Kauffman, 1973, 1974). Μέ βάση αὐτὲς τὶς μελέτες, βγαίνει τὸ συμπέρασμα ὅτι μετὰ τὸν τραυματισμὸ τοῦ νεύρου ὑπάρχει μία ἀπάντηση ἀπὸ τὰ νευρικὰ κύτταρα ἡ ὁποία εἶναι συνδεδεμένη μὲ μορφολογικὲς μεταβολὲς τοῦ νευροπλάσματος· συστατικὰ ἀπὸ τὸ «ἀλλαγμένο» αὐτὸ νευρόπλασμα μεταφέρονται στὸν νευράξονα.

Στὴν παροῦσα ἐργασία χρησιμοποιήθηκαν ἀνθρώπινη αὐξητικὴ ὁρμόνη (hGH) καὶ τριϊωδοθυρονίνη γιὰ νὰ ἐλεγχθεῖ ἡ ἐπίδρασή τους στὴ βιοσύνθεση τῶν πρωτεϊνῶν καὶ τῶν λιπιδίων· ὁ κύριος σκοπός μας ἦταν νὰ ἐξακριβωθεῖ ἐὰν αὐτὲς οἱ ὁρμόνες ἔχουν κάποια εἰδικὴ ἐπίδραση στὴ βιοσύνθεση ὁρισμένων οὐσιῶν στὰ νευρικὰ κύτταρα, ἐὰν ἐπηρεάζουν τὴν τιμὴ μὲ τὴν ὁποία αὐτὲς οἱ οὐσίες μεταφέρονται στὸ τραυματισμένο νευράξονα καὶ τελικὰ ἐὰν ὑπάρχει πιθανότητα νὰ χρησιμοποιηθοῦν θεραπευτικὰ στὰ τραυματισμένα περιφερικὰ νεῦρα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

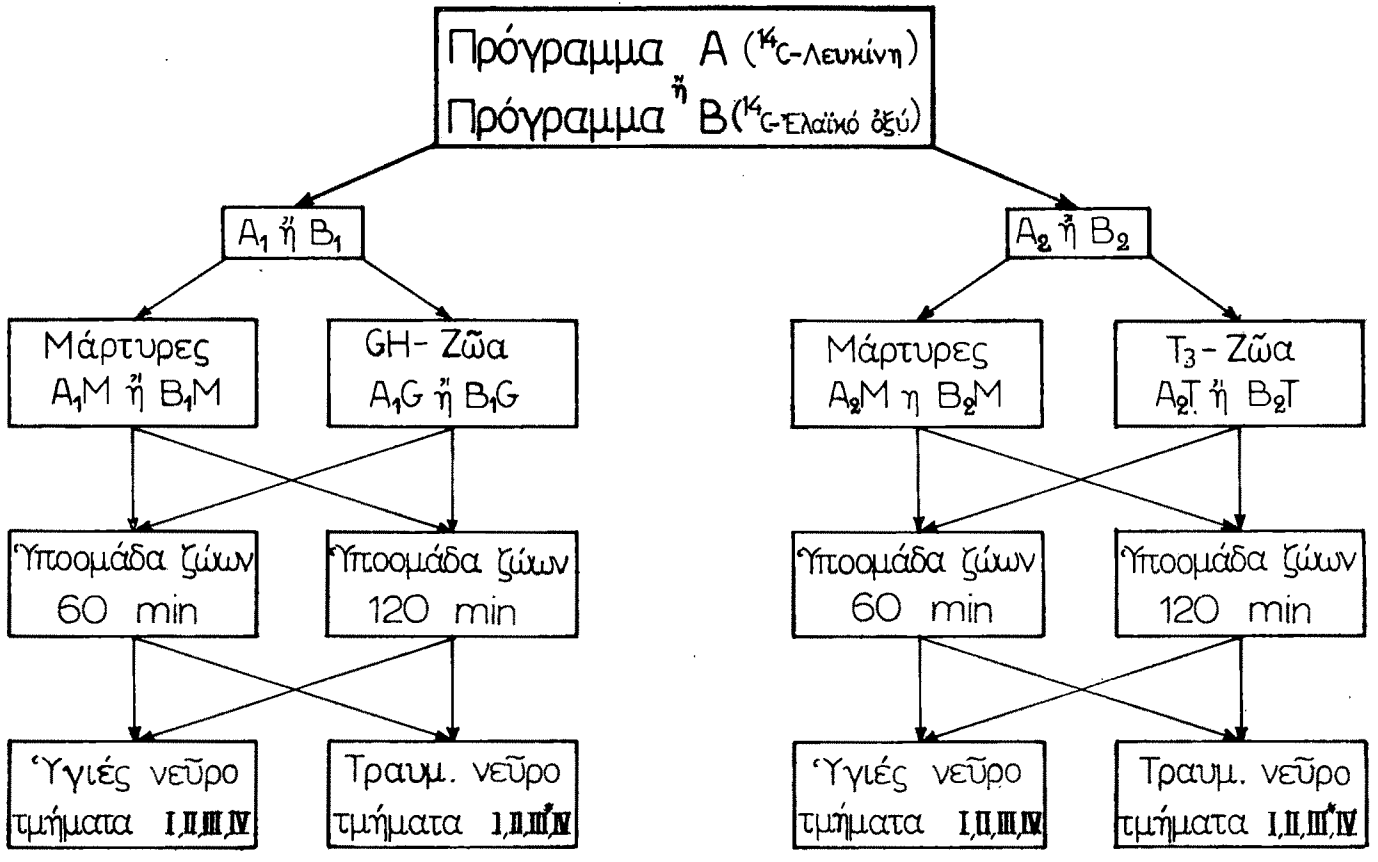
Στὴν ἐργασία μας χρησιμοποιήθηκαν 80 ἀρσενικὰ ἔνηβα κουνέλια φυλῆς Νέας Ζηλανδίας, βάρους 2,5-3,0 kg ποὺ ἔμεναν σὲ σταθερὲς συνθῆκες θερμοκρασίας 22-24° C, μὲ τροφὴ καὶ νερὸ κατὰ βούληση. Τὰ ζῶα παρέμεναν ἐπὶ 15 ἡμέρες στὸ ἐργαστήριο γιὰ νὰ ἐγκλιματιστοῦν πρὶν ἀρχίσουν τὰ πειράματα. Σὲ ὅλα τὰ πειραματόζωα ἔγινε εἰδικὴ βλάβη τοῦ δεξιοῦ ἰσχιακοῦ νεύρου διὰ συνθλίψεώς του ἐπὶ 90 sec ἀνάμεσα στὰ σκέλη αἱμοστατικῆς λαβίδας Mosquito, πλάτους 1,5 mm· ἔτσι προκλήθηκε ἀξονοτομή.

Σαράντα ἀπὸ τὰ ζῶα χρησιμοποιήθηκαν γιὰ τὴ μελέτη τῶν πρωτεϊνῶν μετὰ ἀπὸ τὴν ἐνσωμάτωση σ' ἐκεῖνες τοῦ ἀμινοξέος ^{14}C-λευκίνη (πρόγραμμα Α). Τὰ ὑπόλοιπα σαράντα χρησιμοποιήθηκαν γιὰ τὴ μελέτη τῶν λιπιδίων μετὰ ἀπὸ τὴν ἐνσωμάτωση σ' αὐτὰ τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος (πρόγραμμα Β). Στὸ πρόγραμμα Α τὰ ζῶα διαιρέθηκαν σὲ δύο ὁμάδες, τὴν A_1 καὶ τὴν A_2. Στὴν ὁμάδα A_1 μελετήθηκε ἡ ἐπίδραση τῆς ἀνθρώπινης αὐξητικῆς ὁρμόνης —hGH— στὴν ἀναγέννηση τοῦ νεύρου καὶ στὴν A_2 μελετήθηκε ἡ ἐπίδραση τῆς τριϊωδοθυρονίνης —T_3—. Στὸ πρόγραμμα Β ἔγινε μία ὅμοια διαίρεση σὲ δύο ὁμάδες, τὴν B_1 (ἔλεγχος ἐπιδράσεως hGH) καὶ τὴν B_2 (ἔλεγχος ἐπιδράσεως τῆς T_3).

Ἑπτὰ ἡμέρες μετὰ τὴν ἀξονοτομὴ σὲ δέκα ζῶα ἀπὸ τὴν ὁμάδα A_1 (ὑποομάδα A_1G) καὶ σὲ δέκα ζῶα ἀπὸ τὴν ὁμάδα B_1 (ὑποομάδα B_1G) ἔγινε ἐνδοπεριτοναϊκὴ ἔγχυση 0,5 ΔΜ/kg β.σ. ἀνθρώπινης αὐξητικῆς ὁρμόνης (Crescormon, Kabi). Τὰ ὑπόλοιπα δέκα ζῶα τῶν ὁμάδων A_1 καὶ B_1 χρησιμοποιήθηκαν σὰν μάρτυρες (ὑποομάδες A_1M καὶ B_1M ἀντίστοιχα). Ταυτόχρονα μὲ τὴν ἔγχυση τῆς hGH σὲ ὅλα τὰ ζῶα τῆς ὁμάδας A_1, ἔγινε ἐνδοφλέβια χορήγηση ^{14}C-λευκίνης (1,25 μCi/kg β.σ.) καὶ σὲ ὅλα τὰ ζῶα τῆς ὁμάδας B_1 ἔγινε ἐνδοφλέβια χορήγηση ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος (3,5 μCi/kg β.σ.). Τὰ μισὰ ἀπὸ τὰ ζῶα κάθε ὑποομάδας θανατώθηκαν 60 min μετὰ τὴν ἔγχυση τοῦ ἰσοτόπου καὶ τὰ ὑπόλοιπα μετὰ 120 min.

Γιὰ νὰ μελετηθεῖ ἡ ἐπίδραση τῆς T_3, χορηγόταν ἀπὸ τὴν ἑπόμενη ἡμέρα τῆς ἀξονοτομῆς καὶ ἐπὶ τρεῖς ἡμέρες 20 μg/kg β.σ. L-τριϊωδοθυρονίνης (tertroxin Glaxo) ἡμερησίως ἀπὸ τὸ στόμα σὲ 10 ζῶα ἀπὸ τὴν ὁμάδα A_2 καὶ σὲ 10 ζῶα ἀπὸ τὴν ὁμάδα B_2 (ὑποομάδες A_2T καὶ B_2T ἀντίστοιχα). Πέντε ὧρες μετὰ τὴν τελευταία χορήγηση τῆς T_3 γινόταν σ' αὐτὲς τὶς ὑποομάδες (A_2T καὶ B_2T) ὅπως καὶ στοὺς ἀντίστοιχους μάρτυρες (ὑποομάδες A_2M καὶ B_2M), ἐνδοφλέβια χορήγηση τοῦ ἀντίστοιχου ραδιοϊσοτόπου (1,25 μCi/kg β.σ. ^{14}C-λευκίνη γιὰ τὸ πρόγραμμα Α καὶ 2,5 μCi/kg β.σ. ^{14}C-ἐλαϊκὸ ὀξὺ γιὰ τὸ πρόγραμμα Β). Ὅπως προηγουμένως, τὰ μισὰ ἀπὸ τὰ ζῶα κάθε ὑποομάδας θανατώθηκαν 60 min μετὰ τὴ χορήγηση τοῦ ἰσοτόπου καὶ τὰ ὑπόλοιπα μετὰ 120 min (σχ. 1).

Ἀπὸ ὅλα τὰ ζῶα ἀφαιρέθηκαν καὶ τὰ δύο ἰσχιακὰ νεῦρα καὶ τὸ καθένα διαιρέθηκε σὲ τέσσερα ἴσα τμήματα (I-IV)· σ' αὐτὰ καθὼς καὶ σὲ δείγματα ἀπὸ τὸν ἐγκέφαλο (κινητικὴ περιοχή), τὸ νωτιαῖο μυελὸ (O_1, I_1) καὶ τὸ αἷμα μετρήθηκε ἡ ραδιενέργεια. Τὸ τμῆμα III* τοῦ δεξιοῦ ἰσχιακοῦ νεύρου ἦταν τὸ τμῆμα ποὺ ἔφερε τὴ βλάβη (σχ. 2). Ὅλα τὰ δείγματα τῶν ἱστῶν διαλύθηκαν μὲ Soluene 350 καὶ τὸ διάλυμα ἀποχρωματίσθηκε μὲ ἰσοπροπανόλη καὶ H_2O_2. Κατόπιν προστέθηκαν 10 ml ὑγροῦ σπινθηριστῆ (9 ml Insta-Gel-1 ml 0,5 N HCl) καὶ ἡ ραδιενέργεια μετρήθηκε στὸ Spectrometer-tricarb τῆς ἑταιρείας Packard.



Σχ. 1. Ἡ πειραματική διαδικασία κατὰ τὴ χορήγηση ^{14}C-λευκίνης (πρόγραμμα A) ἢ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος (πρόγραμμα B).

Ὁ στατιστικὸς ἔλεγχος τῶν ἀποτελεσμάτων τῶν μετρήσεων ἔγινε σύμφωνα μὲ τὴ δοκιμασία Student (t-test).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρόγραμμα Α. Ἐνσωμάτωση τῆς ^{14}C-λευκίνης.

Στοὺς πίνακες 1, 2 καὶ 3 παρουσιάζονται τὰ ἀποτελέσματα τῶν πειραμάτων στὰ ζῶα τῆς ὁμάδας A_1 (ἔλεγχος δράσεως GH). Ὁ πίνακας 1* ἀναφέρεται στὴν συγκέντρωση τῆς ^{14}C-λευκίνης στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο, τῶν μαρτύρων (ὑποομάδα A_1M). Ἡ τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς ραδιενέργειας εἶναι οὐσιαστικὰ ἡ ἴδια καὶ στὰ τέσσερα τμήματα τοῦ ὑγιοῦς νεύρου στὸ τέλος τῆς πρώτης καὶ τῆς δεύτερης ὥρας. Στὸ τραυματισμένο νεῦρο ἡ συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὸ τμῆμα III* εἶναι μεγαλύτερη ἀπὸ ἐκείνη τῶν ἄλλων τμημάτων. Ἡ διαφορὰ μεταξὺ τοῦ μέσου ὅρου τῶν τιμῶν τοῦ ὑγιοῦς νεύρου (I-IV) καὶ τῶν τιμῶν τῶν τμημάτων III* καὶ IV τοῦ τραυματισμένου νεύρου εἶναι στατιστικὰ σημαντικὴ τόσο στὸ τέλος τῆς πρώτης ὅσο καὶ στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας ($P<0,0025$, σὲ ὅλες τὶς περιπτώσεις).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-λευκίνη) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν μαρτύρων. (Ὑποομάδα A_1M).

Ὑγιὲς νεῦρο			Τραυματισμένο νεῦρο		
Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	A_1M 60 (1η ὥρα)	A_1M 120 (2η ὥρα)	Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	A_1M 60 (1η ὥρα)	A_1M 120 (2η ὥρα)
I	1435±113	1280±95	I	1664±200	1419±170
II	1371±117	1358±186	II	1706±100	1766±142
III	1175±55	1355±128	III*	2971±242	3564±207
IV	1314±125	1423±170	IV	2340±212	2257±180
M. O.	1323±53	1354±68	—	—	—

Στὸν πίνακα 2 παρουσιάζονται οἱ τιμὲς τῆς συγκεντρώσεως τῆς ^{14}C-λευκίνης στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν ζώων στὰ ὁποῖα χορηγήθηκε αὐξητικὴ ὁρμόνη (ὑποομάδα A_1G). Ἡ τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς ραδιενέργειας εἶναι οὐσιαστικὰ ἡ ἴδια καὶ στὰ τέσσερα τμήματα τοῦ ὑγιοῦς νεύρου στὸ τέλος τῆς πρώτης καὶ τῆς δεύτερης ὥρας· ὁ μέσος ὅρος τῶν τιμῶν αὐτῶν τῶν τεσ-

* Σὲ ὅλους γενικὰ τοὺς πίνακες τῆς ἐργασίας ἀναγράφεται ἡ μέση τιμὴ καὶ τὸ τυπικὸ σφάλμα ($\bar{x} \pm S_E$).

σάρων τμημάτων εἶναι στατιστικὰ σημαντικὰ μεγαλύτερος ἀπὸ ἐκεῖνο τῶν μαρτύρων ($P<0,005$ καὶ στὶς δύο περιπτώσεις). Στὸ τραυματισμένο νεῦρο, ἡ συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὸ τμῆμα III* εἶναι μεγαλύτερη ἀπὸ ἐκείνη τῶν ἄλλων τμημάτων. Ἡ διαφορὰ μεταξὺ τοῦ μέσου ὅρου τῶν τιμῶν τοῦ ὑγιοῦς νεύρου (I-IV) καὶ τῶν τιμῶν τῶν τμημάτων III* καὶ IV τοῦ τραυματισμένου νεύρου εἶναι στατιστικὰ σημαντικὴ τόσο στὸ τέλος τῆς πρώτης ὅσο καὶ στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας ($P<0,0005$ καὶ στὶς δύο περιπτώσεις).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-λευκίνη) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν «GH ζώων». (Ὑποομάδα A_1G).

Ὑγιὲς νεῦρο			Τραυματισμένο νεῦρο		
Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	A_1G 60 (1η ὥρα)	A_1G 120 (2η ὥρα)	Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	A_1G 60 (1η ὥρα)	A_1G 120 (2η ὥρα)
I	1823±100	1835±104	I	2068±100	2753±206
II	1819±175	1814±206	II	2190±146	3071±230
II	1860±134	1973±114	III*	3566±243	4889±143
IV	2014±192	1880±65	IV	3123±188	4012±268
M. O.	1879±71	1875±61	—	—	—

Ἀπὸ τὴ σύγκριση τῶν πινάκων 1 καὶ 2 φαίνεται ὅτι ὑπάρχει στὸ τραυματισμένο νεῦρο στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ μεταξὺ τῶν μαρτύρων καὶ τῶν «GH ζώων», τόσο στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας ὅσο καὶ στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας στὰ τμήματα II (1706-2190, $P<0,0125$, 1766-3071, $P<0,0005$) καὶ IV (2340-3123, $P<0,0125$, 2257-4012, $P<0,0005$). Στὸ Στὸ τμῆμα III* παρουσιάζεται στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ μόνο στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας (3564-4889, $P<0,025$). Ἀπὸ τὰ ἀποτελέσματα αὐτὰ συμπεραίνεται ὅτι, κατὰ τὴν 7η ἡμέρα τῆς ἀναγεννήσεως τοῦ τραυματισμένου νεύρου, παρουσιάζεται αὔξηση τοῦ ρυθμοῦ ἐνσωματώσεως τοῦ ἀμινοξέος ποὺ χορηγήθηκε καὶ ἐπομένως πιθανότατα αὔξηση τῆς συνθέσεως τῶν πρωτεϊνῶν στὸ κυτταρικὸ σῶμα τῶν νευρώνων, συνδιασμένη μὲ αὔξηση τῆς μεταφορᾶς τους στὴν περιοχὴ τῆς βλάβης. Τὰ φαινόμενα αὐτὰ ἐπιτείνονται ἀκόμη περισσότερο μὲ τὴ χορήγηση τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης.

Διάφοροι ἐρευνητὲς (Scow, 1959, Kostyo καὶ Knobil, 1959, Isaksson καὶ συν., 1978, Albertsson-Wikland καὶ Isaksson, 1978, Albertsson-Wikland καὶ συν., 1979), βρῆκαν ὅτι ἡ GH προκαλεῖ αὔξηση τῆς πρωτεϊνοσυνθέσεως στὸ διάφραγμα ἐπιμύων. Τὰ ἀποτελέσματα καὶ τῶν δικῶν μας πειραμάτων δείχνουν μία ὅμοια δράση τῆς ὁρμόνης στὸ περιφερικὸ νευρικὸ

σύστημα. Ειδικότερα στην έργασία μας, ή τιμή τῆς ραδιενέργειας στὸ τραυματισμένο νεῦρο τῶν «GH ζώων» ἀνέρχεται στὸ τμῆμα II στὰ 174%, στὸ III* στὰ 137% καὶ στὸ IV στὰ 178% σὲ σχέση μὲ τὴν τιμὴ τοῦ ἀντίστοιχου τμήματος τοῦ τραυματισμένου νεύρου τοῦ μάρτυρα στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας. Τὸ γεγονὸς ὅτι ἡ συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας παρουσιάζει μία χαρακτηριστικὴ αὔξηση κατὰ μῆκος τοῦ τραυματισμένου νεύρου σὲ σχέση μὲ τὸ ὑγιές, συνηγορεῖ ὑπὲρ τοῦ ὅτι ἡ πρόσληψη τοῦ ἀμινοξέος γίνεται ἀπὸ τὰ κυτταρικὰ σώματα τῶν νευρώνων καὶ ὄχι ἀπὸ τοὺς γύρω ἱστούς. Γενικά, ἡ αὐξητικὴ ὁρμόνη φαίνεται ὅτι αὐξάνει τὴν ἔνταση τῆς μεταφορᾶς καὶ πιθανὸν τὴ σύνθεση τῶν πρωτεϊνῶν, ἀλλὰ δὲν ὑπάρχουν ἐνδείξεις ὅτι μεταβάλλει τὴν ταχύτητα μεταφορᾶς. Τὸ τελευταῖο αὐτὸ γίνεται περισσότερο κατανοητὸ ἀπὸ τὸ σχῆμα 3 στὸ ὁποῖο φαίνεται σαφῶς ὅτι στὸ τμῆμα III* ἡ μεγαλύτερη τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς λευκίνης τόσο στοὺς μάρτυρες ὅσο καὶ στὰ «GH ζῶα» ἐμφανίζεται στὸ τέλος τῶν 120 min. Εἶναι δηλαδὴ φανερὸ ὅτι ἡ χορήγηση τῆς GH δὲν μετατοπίζει χρονικὰ τὸ μέγιστο τῆς συγκεντρώσεως τοῦ ραδιενεργοῦ ἀμινοξέως στὸ τραυματισμένο τμῆμα τοῦ νεύρου.

Στὸν πίνακα 3 παρουσιάζονται οἱ συγκεντρώσεις τῆς ραδιενέργειας στὰ ζῶα τῆς ὁμάδας A_1 στὸν ἐγκέφαλο, στὸ νωτιαῖο μυελὸ καὶ στὸ αἷμα. Στὸν ἐγκέφαλο ὑπάρχει μία μεγαλύτερη συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὰ ζῶα τῆς ὑποομάδας A_1G ἀπὸ ἐκείνη τῶν ζώων τῆς ὑποομάδας A_1M. Στὸ αἷμα ὑπάρχει μία μεγαλύτερη συγκέντρωση τῆς ^{14}C-λευκίνης στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας στοὺς μάρτυρες καὶ στὰ «GH ζῶα» σὲ σύγκριση μὲ τὴν πρώτη ὥρα, χωρὶς νὰ εἶναι στατιστικὰ σημαντική· ἐπίσης οἱ τιμὲς στὰ «GH ζῶα» εἶναι γενικὰ μεγαλύτερες ἀπὸ ἐκεῖνες τῶν μαρτύρων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-λευκίνη) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸν ἐγκέφαλο, στὸ νωτιαῖο μυελό, καὶ στὸ αἷμα τῶν ζώων τῆς ὁμάδας A_1.

	Ὑποομάδα A_1M		Ὑποομάδα A_1G	
Ἱστὸς	A_1M 60 (1η ὥρα)	A_1M 120 (2η ὥρα)	A_1G 60 (1η ὥρα)	A_1G 120 (2η ὥρα)
Ἐγκέφαλος	2736±309	2617±294	3296±203	3457±145
Νωτιαῖος M. O_5	2163±127	1968±197	2159±116	2344±166
» » I_1	2157±225	2203±160	2242±235	2536±309
Αἷμα	2747±83	3372±106	4019±305	4842±103

Στοὺς πίνακες 4, 5 καὶ 6 παρουσιάζονται τὰ ἀποτελέσματα τῶν πειραμάτων στὰ ζῶα τῆς ὁμάδας A_2 (ἔλεγχος δράσεως T_3). Ὁ πίνακας 4 ἀναφέρεται στὴ συγκέντρωση τῆς ^{14}C-λευκίνης στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν μαρτύρων

(ὑποομάδα A_2M). Ἡ τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς ραδιενέργειας εἶναι οὐσιαστικὰ ἡ ἴδια καὶ στὰ τέσσερα τμήματα τοῦ ὑγιοῦς νεύρου στὸ τέλος τῆς πρώτης καὶ τῆς δεύτερης ὥρας. Στὸ τραυματισμένο νεῦρο, ἡ συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὸ τμῆμα III*, εἶναι μεγαλύτερη ἀπὸ ἐκείνη τῶν ἄλλων τμημάτων. Ἡ διαφορὰ μεταξὺ τοῦ μέσου ὅρου τῶν τιμῶν τοῦ ὑγιοῦς νεύρου

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-Λευκίνη) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν μυρτύρων. (Ὑποομάδα A_2M).

Ὑγιὲς νεῦρο			Τραυματισμένο νεῦρο		
Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	A_2M 60 (1η ὥρα)	A_2M120 (2η ὥρα)	Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	A_2M 60 (1η ὥρα)	A_2M 120 (2η ὥρα)
I	1651±259	1624±310	I	1853±170	1891±265
II	1622±264	1551±294	II	2581±190	2375±356
III	1642±248	1661±219	III*	3337±297	4147±252
IV	1675±216	1649±220	IV	3119±348	3239±224
Μ.Ο.	1647±111	1618±118	—	—	—

(I-IV) καὶ τῶν τιμῶν τῶν τμημάτων II, III* καὶ IV τοῦ τραυματισμένου νεύρου εἶναι στατιστικὰ σημαντικὴ τόσο στὸ τέλος τῆς πρώτης ὅσο καὶ στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας ($P<0,02$ σὲ ὅλες τὶς περιπτώσεις).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-λευκίνη) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν «T_3 ζώων». (Ὑποομάδα A_2T).

Ὑγιὲς νεῦρο			Τραυματισμένο νεῦρο		
Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	A_2T 60 (1η ὥρα)	A_2T 120 (1η ὥρα)	Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	A_2T 60 (1η ὥρα)	A_2T 120 (2η ὥρα)
I	1881±208	2060±293	I	2455±266	2377±230
II	1913±143	1969±270	II	3329±242	2931±339
III	2212±264	1977±193	III*	5097±464	4553±171
IV	2366±195	1864±172	IV	3807±298	3694±252
Μ.Ο.	2093±96	1967±111	—	—	—

Στὸν πίνακα 5 παρουσιάζονται οἱ τιμὲς τῆς συγκεντρώσεως τῆς ^{14}C-λευκίνης στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν ζώων στὰ ὁποῖα χορηγήθηκε τριϊωδοθυρονίνη

(ὑποομάδα A_2T). Ἡ τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς ραδιενέργειας εἶναι οὐσιαστικὰ ἡ ἴδια καὶ στὰ τέσσερα τμήματα τοῦ ὑγιοῦς νεύρου στὸ τέλος τῆς πρώτης καὶ τῆς δεύτερης ὥρας· ὁ μέσος ὅρος τῶν τιμῶν αὐτῶν τῶν τεσσάρων τμημάτων εἶναι στατιστικὰ σημαντικὰ μεγαλύτερος ἀπὸ ἐκεῖνο τῶν μαρτύρων ($P<0,0025$, $P<0,025$ ἀντίστοιχα γιὰ τὰ 60 min καὶ 120 min). Στὸ τραυματισμένο νεῦρο ἡ συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὸ τμῆμα III* εἶναι μεγαλύτερη ἀπὸ ἐκείνη τῶν ἄλλων τμημάτων. Ἡ διαφορὰ μεταξὺ τοῦ μέσου ὅρου τῶν τιμῶν τοῦ ὑγιοῦς νεύρου (I-IV) καὶ τῶν τιμῶν τῶν τμημάτων II, III* καὶ IV τοῦ τραυματισμένου νεύρου εἶναι στατιστικὰ σημαντικὴ τόσο στὸ τέλος τῆς πρώτης ὅσο καὶ στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας ($P<0,02$ γιὰ ὅλες τὶς περιπτώσεις).

Ἀπὸ τὴ σύγκριση τῶν πινάκων 4 καὶ 5 φαίνεται ὅτι ὑπάρχει στὸ τραυματισμένο νεῦρο στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ μεταξὺ τῶν μαρτύρων καὶ τῶν «T_3 ζώων» στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας στὰ τμήματα II (2581-3329, $P<0,025$) καὶ III* (3337-5097, $P<0,005$). Ἀπὸ τὰ ἀποτελέσματα αὐτὰ συμπεραίνεται ὅτι, κατὰ τὴν τρίτη ἡμέρα τῆς ἀναγεννήσεως τοῦ τραυματισμένου νεύρου παρουσιάζεται αὔξηση τοῦ ρυθμοῦ τῆς ἐνσωματώσεως τοῦ ἀμινοξέος ποὺ χορηγήθηκε καί, ἐπομένως, πιθανότατη αὔξηση τῆς συνθέσεως τῶν πρωτεϊνῶν στὸ κυτταρικὸ σῶμα τῶν νευρώνων συνδιασμένη μὲ αὔξηση τῆς μεταφορᾶς τους στὴν περιοχὴ τῆς βλάβης. Τὰ φαινόμενα αὐτὰ ἐπιτείνονται ἀκόμη περισσότερο μὲ τὴ χορήγηση τῆς τριϊωδοθυρονίνης.

Μερικοὶ ἐρευνητὲς (Fertig καὶ συν., 1971, Cockett καὶ Kiernan, 1973, Cook καὶ Kiernan, 1976), βρῆκαν ὅτι ἡ T_3 προκαλεῖ αὔξηση τῆς πρωτεϊνοσυνθέσεως στὸ νευρικὸ ἱστὸ (ἐγκέφαλο καὶ περιφερικὰ νεῦρα), ἐνῶ ἄλλοι ἐρευνητὲς (Frigell καὶ McLean, 1979) δὲν δέχονται ὅτι ἡ T_3 προάγει τὴν πρωτεϊνοσύνθεση κατὰ τὴν ἀναγέννηση τοῦ νεύρου· ἡ δόση, ὅμως, τὴν ὁποία χορήγησαν οἱ τελευταῖοι αὐτοὶ ἐρευνητὲς (1 γ/kg β.σ. ἡμερησίως ὑποδορίως) ἦταν πάρα πολὺ πικρὴ καὶ πιθανότατα ἀνεπαρκής. Τὰ ἀποτελέσματα τῶν δικῶν μας πειραμάτων δείχνουν μία αὔξηση στὴν ἐνσωμάτωση τῆς ^{14}C-λευκίνης στὴ θέση τῆς βλάβης, ἰδίως τὴν πρώτη ὥρα μετὰ τὴ χορήγηση τῆς ὁρμόνης· εἰδικότερα, ἡ τιμὴ τῆς ραδιενέργειας ἀνέρχεται στὸ τμῆμα II στὰ 128%, στὸ III* στὰ 153% καὶ στὸ IV στὰ 122% σὲ σχέση μὲ τὴν τιμὴ τοῦ ἀντίστοιχου τμήματος τοῦ τραυματισμένου νεύρου τοῦ μάρτυρα στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας. Γενικά, ἡ T_3 φαίνεται ὅτι αὐξάνει ὄχι μόνο τὴν ἔνταση τῆς μεταφορᾶς καὶ πιθανὸν τῶν πρωτεϊνῶν, ἀλλὰ καὶ τὴν ταχύτητα τῆς μεταφορᾶς. Τὸ τελευταῖο αὐτὸ γίνεται περισσότερο κατανοητὸ ἀπὸ τὸ σχῆμα 4 στὸ ὁποῖο φαίνεται ὅτι στὸ τμῆμα III*, ἡ μεγαλύτερη τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς λευκίνης στοὺς μάρτυρες ἐμφανίζεται στὸ τέλος τῶν 120 min, ἐνῶ, ἀντίθετα, ἡ μεγαλύτερη τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς λευκίνης, μετὰ τὴ χορήγηση τῆς T_3 ἐμφανίζεται νωρίτερα, δηλαδὴ στὸ τέλος τῶν 60 min.

Στὸν πίνακα 6 παρουσιάζονται οἱ συγκεντρώσεις τῆς ραδιενέργειας στὰ ζῶα τῆς ὁμάδας A_2, στὸν ἐγκέφαλο, στὸ νωτιαῖο μυελὸ καὶ στὸ αἷμα. Στὸν ἐγκέφαλο ὑπάρχει μία μεγαλύτερη συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὰ ζῶα τῆς ὑποομάδας A_2T ἀπὸ ἐκείνη τῶν ζώων τῆς ὑποομάδας A_2M. Στὸ αἷμα δὲν παρατηρεῖται στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ τῆς συγκεντρώσεως τῆς ^{14}C-λευκίνης στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας στοὺς μάρτυρες καὶ στὰ «T_2 ζῶα», σὲ σύγκριση μὲ τὶς ἀντίστοιχες τιμὲς στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας. Στὰ «T_3 ζῶα» ὑπάρχει στατιστικὰ μεγαλύτερη συγκέντρωση τοῦ ραδιενεργοῦ ἀμινο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-λευκίνη) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸν ἐγκέφαλο, στὸ νωτιαῖο μυελὸ καὶ στὸ αἷμα τῶν ζώων τῆς ὁμάδας A_2.

	Ὑποομάδα A_2M		Ὑποομάδα A_2T	
Ἱστὸς	A_2M 60 (1η ὥρα)	A_2M120 (2η ὥρα)	A_2T 60 (1η ὥρα)	A_2T 120 (2η ὥρα)
Ἐγκέφαλος	3386±286	3199±329	3914±422	3923±249
Νωτιαῖος Μ. O_6	2066±194	2239±249	2260±256	2644±137
Μ. I_1	2494±188	2577±261	3012±392	3022±157
Αἷμα	3264±460	3605±298	4581±371	5222±274

ξέος ἀπὸ ὅ,τι στοὺς μάρτυρες τόσο στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας ὅσο καὶ στὸ τέλος τῆς δεύτερης ($P<0,025$, $P<0,0025$ ἀντίστοιχα).

Πρόγραμμα Β: Ἐνσωμάτωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος.

Στοὺς πίνακες 7, 8 καὶ 9 παρουσιάζονται τὰ ἀποτελέσματα τῶν πειραμάτων στὰ ζῶα τῆς ὁμάδας B_1 (ἔλεγχος δράσεως GH). Ὁ πίνακας 7 ἀναφέρεται στὴ συγκέντρωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν μαρτύρων (ὑποομάδα B_1M). Ἡ τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς ραδιενέργειας εἶναι οὐσιαστικὰ ἡ ἴδια καὶ στὰ τέσσερα τμήματα τοῦ ὑγιοῦς νεύρου στὸ τέλος τῆς πρώτης καὶ τῆς δεύτερης ὥρας. Στὸ τραυματισμένο νεῦρο ἡ συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὸ τμῆμα II εἶναι μεγαλύτερη ἀπὸ ἐκείνη τῶν ἄλλων τμημάτων. Ἡ διαφορὰ μεταξὺ τοῦ μέσου ὅρου τῶν τιμῶν τοῦ ὑγιοῦς νεύρου (I-IV) καὶ τῶν τιμῶν τῶν τμημάτων II, III* καὶ IV τοῦ τραυματισμένου νεύρου εἶναι στατιστικὰ σημαντικὴ στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας ($P<0,05$, $P<0,025$ καὶ $P<0,02$ ἀντίστοιχα).

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-ἐλαϊκὸ ὀξὺ) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν μαρτύρων. (Ὑποομάδα B_1M).

Ὑγιὲς νεῦρο			Τραυματισμένο νεῦρο		
Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	B_1M 60 (1η ὥρα)	B_1M 120 (2η ὥρα)	Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	B_1M 60 (1η ὥρα)	B_1M 120 (2η ὥρα)
I	4575±286	5330±525	I	5621±370	4980±296
II	4792±191	5385±462	II	6081±228	6254±630
III	4658±70	5225±464	III*	5680±307	5079±285
IV	4891±266	5715±655	IV	5948±315	5902±303
M.O.	4729±102	5413±241	—	—	—

Στὸν πίνακα 8 παρουσιάζονται οἱ τιμὲς τῆς συγκεντρώσεως τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν ζώων στὰ ὁποῖα χορηγήθηκε αὐξητικὴ ὁρμόνη (ὑποομάδα B_1G). Ἡ τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς ραδιενέργειας εἶναι οὐσιαστικὰ ἡ ἴδια καὶ στὰ τέσσερα τμήματα τοῦ ὑγιοῦς νεύρου στὸ τέλος τῆς πρώτης καὶ τῆς δεύτερης ὥρας· ὁ μέσος ὅρος τῶν τιμῶν αὐτῶν τῶν τεσ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-ἐλαϊκὸ ὀξὺ) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν «GH ζώων». (Ὑποομάδα B_1G).

Ὑγιὲς νεῦρο			Τραυματισμένο νεῦρο		
Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	B_1G 60 (1η ὥρα)	B_1G 120 (2η ὥρα)	Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	B_1G 60 (1η ὥρα)	B_1G 120 (2η ὥρα)
I	3518±383	4405±560	I	4586±414	4369±352
II	3601±250	3815±409	II	6224±320	6999±782
III	3994±447	3753±384	III*	4905±518	4319±467
IV	3878±365	3784±357	IV	5544±464	5009±402
M.O.	3747±175	3939±213	—	—	—

σάρων τμημάτων εἶναι στατιστικὰ σημαντικὰ μικρότερος ἀπὸ ἐκεῖνο τῶν μαρτύρων ($P<0,0005$ γιὰ ὅλες τὶς περιπτώσεις). Στὸ τραυματισμένο νεῦρο ἡ συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὸ τμῆμα II εἶναι μεγαλύτερη ἀπὸ ἐκείνη τῶν ἄλλων τμημάτων. Ἡ διαφορὰ μεταξὺ τοῦ μέσου ὅρου τῶν τιμῶν τοῦ ὑγιοῦς νεύρου (I-IV) καὶ τῶν τιμῶν τῶν τμημάτων II καὶ IV τοῦ τραυματισμένου νεύρου εἶναι στατιστικὰ σημαντικὴ τόσο στὸ τέλος τῆς πρώτης ὅσο καὶ στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας ($P<0,05$ γιὰ ὅλες τὶς περιπτώσεις).

Ἀπὸ τὴ σύγκριση τῶν πινάκων 7 καὶ 8 συμπεραίνεται ὅτι κατὰ τὴν 7η

ἡμέρα τῆς ἀναγεννήσεως τοῦ τραυματισμένου νεύρου ὑπάρχει αὔξηση τοῦ ρυθμοῦ ἐνσωματώσεως τοῦ ἐλαϊκοῦ ὀξέος καὶ ἑπομένως, πιθανότατα, αὔξηση τῆς συνθέσεως τῶν λιπιδίων, συνδυασμένη μὲ αὔξηση τῆς μεταφορᾶς τους, στὴν περιοχὴ πρὶν ἀπὸ τὴ βλάβη (τμῆμα II). Τὰ φαινόμενα αὐτὰ ἐξακολουθοῦν νὰ ὑπάρχουν καὶ μετὰ τὴ χορήγηση τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης, πράγμα ποὺ ἀποκτᾶ ἰδιαίτερη σημασία ἂν ληφθεῖ ὑπόψη τὸ γεγονὸς ὅτι ἡ αὐξητικὴ ὁρμόνη φαίνεται νὰ ἐλαττώνει τὴν ἐνσωμάτωση τοῦ ἐλαϊκοῦ ὀξέος στὰ ὑπόλοιπα τρία τμήματα τοῦ τραυματισμένου νεύρου (I, III* καὶ IV). Ὑπάρχει ἐπίσης μία ἐλάττωση τῆς συγκεντρώσεως τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος μετὰ τὴ δράση τῆς GH, στὸ ὑγιὲς νεῦρο, τὸν ἐγκέφαλο καὶ τὸ νωτιαῖο μυελό.

Οἱ Brattgard καὶ συν. (1958) βρῆκαν ὅτι μετὰ τὴν ἀξονοτομὴ τοῦ ὑπογλώσιου νεύρου, ἐμφανίζεται στατιστικὰ σημαντικὴ αὔξηση τῆς συνθέσεως τῶν λιπιδίων μεταξὺ τῆς 3ης καὶ 12ης ἡμέρας. Οἱ Härcönen καὶ Kauffman (1973, 1974) συνδύασαν τὴν αὔξηση τῶν λιπιδίων ἡ ὁποία ἐμφανίζεται ἀπὸ τὴν τρίτη ἡμέρα μετὰ τὴν ἀξονοτομὴ στὸ κυτταρικὸ σῶμα, μὲ τὴν αὔξηση τῆς ἐνζυματικῆς δραστηριότητας τῶν ὀξειδωτικῶν ἐνζύμων τοῦ κύκλου τῆς φωσφορικῆς πεντόζης στὰ ἴδια αὐτὰ κύτταρα.

Τὰ ἀποτελέσματα καὶ τῶν δικῶν μας πειραμάτων συμφωνοῦν μὲ τὰ εὑρήματα τῶν παραπάνω ἐρευνητῶν, ἐπιπλέον, ὅμως, βρήκαμε ὅτι ἡ χορήγηση τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης ἐλαττώνει τὴ συγκέντρωση τοῦ ἐλαϊκοῦ ὀξέος γενικὰ στὸ νευρικὸ ἱστὸ ἐκτὸς ἀπὸ τὴν περιοχὴ τοῦ νεύρου πρὶν ἀπὸ τὴ βλάβη, ὅπου φαίνεται νὰ ὑπερισχύει ὁ μηχανισμὸς τῆς ἀναγεννήσεως.

Στὸν πίνακα 9 παρουσιάζονται οἱ συγκεντρώσεις τῆς ραδιενέργειας στὰ ζῶα τῆς ὁμάδας B_1 στὸν ἐγκέφαλο, στὸ νωτιαῖο μυελό, καὶ στὸ αἷμα. Στὸν ἐγκέφαλο καὶ στὸ νωτιαῖο μυελὸ ὑπάρχει στατιστικὰ σημαντικὴ ἐλάττωση τῆς συγκεντρώσεως τοῦ ραδιενεργοῦ ἐλαϊκοῦ ὀξέος μετὰ τὴ χορήγηση τῆς GH ($P<0,05$ γιὰ ὅλες τὶς περιπτώσεις). Στὸ αἷμα παρατηρεῖται στατιστικὰ σημαντικὰ μικρότερη συγκέντρωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος στὸ τέλος τῆς δεύ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 9

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-ἐλαϊκὸ ὀξὺ) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸν ἐγκέφαλο, στὸ νωτιαῖο μυελὸ καὶ στὸ αἷμα τῶν ζώων τῆς ὁμάδας B_1.

	Ὑποομάδα B_1M		Ὑποομάδα B_1G	
Ἱστὸς	B_1M 60 (1η ὥρα)	B_1M 120 (2η ὥρα)	B_1G 60 (1η ὥρα)	B_1G 120 (2η ὥρα)
Ἐγκέφαλος	4844±449	4268±371	4228±195	3222±352
Νωτιαῖος Μ. O_5	3681±305	2842±211	2672±223	2052±300
» » I_1	3546±310	2881±274	2826±158	2321±146
Αἷμα	11062±1128	7061±807	10459±585	5769±101

τερης ὥρας, τόσο στοὺς μάρτυρες ὅσο καὶ στὰ «GH ζῶα» σὲ σύγκριση μὲ τὴν πρώτη ὥρα ($P<0,01$ καὶ $P<0,0005$ ἀντίστοιχα). Στατιστικὰ σημαντικὴ δράση τῆς GH στὴ συγκέντρωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος στὸ αἷμα δὲν διαπιστώνεται.

Στοὺς πίνακες 10, 11 καὶ 12 παρουσιάζονται τὰ ἀποτελέσματα τῶν πειραμάτων στὰ ζῶα τῆς ὁμάδας B_2 (ἔλεγχος δράσεως T_3). Ὁ πίνακας 10 ἀναφέρεται στὴ συγκέντρωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν ματρύρων (ὑποομάδα B_2M). Ἡ τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς ραδιενέργειας εἶναι οὐσιαστικὰ ἡ ἴδια καὶ στὰ τέσσερα τμήματα τοῦ ὑγιοῦς νεύρου στὸ τέλος τῆς πρώτης καὶ τῆς δεύτερης ὥρας. Στὸ τραυματισμένο νεῦρο ἡ συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὸ τμῆμα III* εἶναι μεγαλύτερη ἀπὸ ἐκείνη τῶν ἄλλων τμημάτων στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας. Στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας δὲν παρατηροῦνται διαφορὲς ἄξιες λόγου στὰ τέσσερα τμήματα τοῦ νεύρου. Οἱ διαφορὲς μεταξὺ τοῦ μέσου ὅρου τῶν τιμῶν τοῦ ὑγιοῦς νεύρου (I-IV) καὶ τῶν τιμῶν τῶν τμημάτων II, III* καὶ IV στὸ τραυματισμένο νεῦρο εἶναι στατιστικὰ σημαντικὲς στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας ($P<0,05$, $P<0,005$, $P<0,05$ ἀντίστοιχα).

ΠΙΝΑΚΑΣ 10

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-ἐλαϊκὸ ὀξὺ) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν μαρτύρων. (Ὑποομάδα B_2M).

Ὑγιὲς νεῦρο			Τραυματισμένο νεῦρο		
Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	B_2M 60 (1η ὥρα)	B_2M 120 (2η ὥρα)	Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	B_2M 60 (1η ὥρα)	B_2M 120 (2η ὥρα)
I	2928±279	2019±305	I	3320±403	2123±292
II	2621±253	2146±328	II	3744±473	2734±153
III	2741±254	2172±321	III*	4545±456	2788±282
IV	2948±434	2200±364	IV	3090±288	2616±232
M.O.	2809±144	2134±148	—	—	—

Στὸν πίνακα 11 παρουσιάζονται οἱ τιμὲς τῆς συγκεντρώσεως τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν ζώων στὰ ὁποῖα χορηγήθηκε τριϊωδοθυρονίνη (ὑποομάδα B_2T). Ἡ τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς ραδιενέργειας εἶναι οὐσιαστικὰ ἡ ἴδια καὶ στὰ τέσσερα τμήματα τοῦ ὑγιοῦς νεύρου στὸ τέλος τῆς πρώτης καὶ τῆς δεύτερης ὥρας· ὁ μέσος ὅρος ὅμως τῶν τιμῶν αὐτῶν τῶν τεσσάρων τμημάτων εἶναι στατιστικὰ σημαντικὰ μικρότερος τὴ δεύτερη ὥρα σὲ σύγκριση μὲ τὴν πρώτη ὥρα ($P<0,0005$). Στὸ τραυματισμένο νεῦρο ἡ συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὸ τμῆμα II εἶναι μεγαλύτερη ἀπὸ ἐκείνη τῶν

ἄλλων τμημάτων στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας. Ἀνάλογες, ἀλλὰ σημαντικὰ μικρότερες, εἶναι οἱ τιμὲς καὶ οἱ διαφορὲς στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας. Οἱ διαφορὲς τοῦ μέσου τῶν τιμῶν τοῦ ὑγιοῦς νεύρου (I-IV) καὶ τῶν τιμῶν τῶν τμημάτων II, III* καὶ IV τοῦ τραυματισμένου νεύρου εἶναι στατιστικὰ σημαντικὲς στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας ($P<0,0005$ σὲ ὅλες τὶς περιπτώσεις).

ΠΙΝΑΚΑΣ 11

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-ἐλαϊκὸ ὀξὺ) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸ ἰσχιακὸ νεῦρο τῶν «T_3 ζώων». (Ὑποομάδα B_2T).

Ὑγιὲς νεῦρο			Τραυματισμένο νεῦρο		
Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	B_2T 60 (1η ὥρα)	B_2T 120 (2η ὥρα)	Τμήματα ἰσχιακοῦ νεύρου	B_2T 60 (1η ὥρα)	B_2T 120 (2η ὥρα)
I	2950±135	1740±182	I	4189±285	1885±161
II	2806±249	1548±240	II	4983±140	2406±248
III	2698±140	1538±213	III*	4301±418	2132±214
IV	2783±221	1462±185	IV	4310±168	1767±230
M.O.	2809±89	1572±95	—	—	—

Ἀπὸ τὴ σύγκριση τῶν πινάκων 10 καὶ 11 φαίνεται ὅτι ὑπάρχει στὸ τραυματισμένο νεῦρο στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας μεταξὺ τῶν μαρτύρων καὶ τῶν «T_3 ζώων» στὸ τμῆμα II (3744-4983, $P<0,025$). Συμπεραίνεται ἐπίσης ὅτι κατὰ τὴν 3η ἡμέρα τῆς ἀναγεννήσεως τοῦ τραυματισμένου νεύρου ὑπάρχει αὔξηση τοῦ ρυθμοῦ τῆς ἐνσωματώσεως τοῦ ἐλαϊκοῦ ὀξέος καί, ἐπομένως, πιθανότατα αὔξηση τῆς συνθέσεως τῶν λιπιδίων συνδυασμένη μὲ αὔξηση τῆς μεταφορᾶς τους στὴν περιοχὴ τῆς βλάβης. Τὸ φαινόμενο αὐτὸ ἐπιτείνεται μὲ τὴ χορήγηση τῆς τριϊωδοθυρονίνης, κυρίως στὴν περιοχὴ κεντρικὰ τῆς βλάβης· εἰδικότερα, ἡ τιμὴ τῆς ραδιενέργειας ἀνέρχεται στὸ τμῆμα II στὰ 133% σὲ σχέση μὲ τὴν τιμὴ τοῦ ἀντίστοιχου τμήματος τοῦ τραυματισμένου νεύρου τῶν μαρτύρων στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας. Τὸ γεγονὸς αὐτὸ δείχνει ὅτι, ἰδίως στὴ θέση αὐτή, ἡ T_3 ἐπιτείνει τὸ μηχανισμὸ τῆς ἀναγεννήσεως.

Στὸν πίνακα 12 παρουσιάζονται οἱ συγκεντρώσεις τῆς ραδιενέργειας στὰ ζῶα τῆς ὁμάδας B_2 στὸν ἐγκέφαλο, στὸ νωτιαῖο μυελὸ καὶ στὸ αἷμα. Στὸν ἐγκέφαλο καὶ στὸ νωτιαῖο μυελὸ ὑπάρχει μία σημαντικὰ μικρότερη συγκέντρωση τῆς ραδιενέργειας στὰ ζῶα τῶν ὑποομάδων B_2M καὶ B_2T στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας ἀπὸ ὅ,τι, στὸ τέλος τῆς πρώτης ὥρας. Στὸ αἷμα ὑπάρχει μία στατιστικὰ σημαντικὴ ἐλάττωση τῆς συγκεντρώσεως τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος στὸ τέλος τῆς δεύτερης ὥρας, τόσο στοὺς μάρτυρες ὅσο καὶ στὰ «T_3 ζῶα» σὲ σύγκριση μὲ τὴν πρώτη ὥρα ($P<0,01$ καὶ στὶς δύο περιπτώσεις). Ἡ χορή-

γηση τῆς T_3 δὲν φαίνεται νὰ ἐπηρεάζει γενικὰ τὴ συγκέντρωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος στοὺς παραπάνω ἱστούς. Ἀπὸ τὸ σύνολο τῶν ἀποτελεσμάτων τὰ ὁποῖα ἔχουν ἐκτεθεῖ, ἐξάγονται τὰ ἑξῆς κύρια συμπεράσματα:

ΠΙΝΑΚΑΣ 12

Συγκέντρωση ραδιενέργειας (^{14}C-ἐλαϊκὸ ὀξὺ) σὲ dpm/g ἱστοῦ στὸν ἐγκέφαλο, στὸ νωτιαῖο μυελὸ καὶ στὸ αἷμα τῶν ζώων τῆς ὁμάδας B_2.

	Ὑποομάδα B_2M		Ὑποομάδα B_2T	
Ἱστὸς	B_2M 60 (1η ὥρα)	B_2M 120 (2η ὥρα)	B_2T 60 (1η ὥρα)	B_2T 120 (2η ὥρα)
Ἐγκέφαλος	3307±252	2128±102	3373±255	1857±152
Νωτιαῖος Μ. O_5	1869±102	1276±135	1941±161	1187±230
» » I_1	1866±83	1495±134	2216±271	1307±96
Αἷμα	7770±672	5321±359	7348±629	3684±314

1) Στὸ τραυματισμένο μὲ ἀξονοτομὴ νεῦρο ὑπάρχει σαφὴς αὔξηση τῆς μεταφορᾶς τῶν πρωτεϊνῶν στὸ σημεῖο τῆς βλάβης καὶ στὰ παρακείμενα τμήματα, ὅπως φαίνεται ἀπὸ τὶς μεταβολὲς στὴ συγκέντρωση τῆς ^{14}C-λευκίνης.

2) Μετὰ τὴ χορήγηση, τόσο τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης ὅσο καὶ τῆς τριϊωδοθυρονίνης, στὶς δόσεις ποὺ χρησιμοποιήθηκαν, αὐξάνεται ἀκόμη περισσότερο ἡ συγκέντρωση τῆς ^{14}C-λευκίνης γύρω ἀπὸ τὸ σημεῖο τῆς βλάβης, πιθανότατα λόγω περαιτέρω αὐξήσεως τόσο τῆς «ἐντάσεως» τῆς μεταφορᾶς ὅσο καὶ τῆς συνθέσεως τῶν πρωτεϊνῶν.

3) Ἡ τριϊωδοθυρονίνη φαίνεται νὰ αὐξάνει καὶ τὴν «ταχύτητα» τῆς μεταφορᾶς τῶν πρωτεϊνῶν, ἐνῶ ἡ αὐξητικὴ ὁρμόνη δὲν τὴν ἐπηρεάζει.

4) Στὸ τραυματισμένο νεῦρο ὑπάρχει αὔξηση τῆς μεταφορᾶς τῶν λιπιδίων στὸ σημεῖο τῆς βλάβης καὶ κοντὰ σ' αὐτό.

5) Μετὰ τὴ χορήγηση τῆς τριϊωδοθυρονίνης αὐξάνεται ἀκόμη περισσότερο ἡ συγκέντρωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος ἀμέσως κεντρικὰ ἀπὸ τὸ σημεῖο τῆς βλάβης, πιθανὸν λόγω ἐπιτάσεως τῆς αὐξήσεως τῆς συνθέσεως καὶ τῆς ἐντάσεως τῆς μεταφορᾶς τῶν λιπιδίων.

6) Μετὰ τὴ χορήγηση τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης, ἡ συγκέντρωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος παραμένει αὐξημένη στὴν περιοχὴ ἀμέσως κεντρικὰ ἀπὸ τὴ βλάβη παρ' ὅλο ποὺ ἡ γενικὴ δράση τῆς ὁρμόνης συνίσταται στὸ νὰ «ἐλαττώνει» τὴ συγκέντρωση τοῦ ^{14}C-ἐλαϊκοῦ ὀξέος.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 45-48, 1982

From the Department of General Biology, Medical School
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor A. N. Granitsas

ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITY IN TUMOR BEARING ANIMAL

by

S. HITOGLOU, A. N. GRANITSAS and TH. KOUKLIAKOS

ABSTRACT

Certain forms of immunodeficiencies are characterized by a decrease of adenosine deaminase (ADA) activity. The present study was based on the hypothesis that transplantable tumors may induce a disfunctionof the immune system which could be accompanied by a change in ADA activity of lymphocytes. The data presented in this communication support the above hypothesis, since a definite decrease of the enzyme occur in tumors bearing animals.

INTRODUCTION

Adenosine deaminase (E.C.3.5.4.4.) hydrolyzes Adenosine to inosine and ammonia. The enzyme is widely distributed in animal tissues and is located mainly in the cytoplasm, although a small activity is observed in the nuclei (Smillie, 1957).

There is evidence that ADA is somehow related to immunologic reactions, (Van der Weyden, 1976) since a deficiency has been observed in patients suffering from severe combined immunodeficiency (SCID) (Polmal, 1976). Furthermore ADA activity is highest in tissues with high lymphoid content such as thymus, spleen and small intestine.

Similarly the activity of the enzyme is elevated in lymphoblastoid cell lines and in acute lymphoblastic leukaemia (Van der Weyden, 1976), (Koehler, 1962).

Since there is evidence that immunodeficiency may predispose to malignancy (Basic and Clinical Immunology, Textbook, 1978) a research

was undertaken to study the effect of transplantable tumors to ADA activity in lymphocytes, red cells, intestinal mucosa and plasma.

MATERIAL AND METHODS

The study was carried out in normal Wistar rats weighing 110-130 gr. As tumor was used the Guerin-T8 and the animals were sacrificed 15 days later. Tissues were removed and the enzyme was determined in plasma, red cells, intestinal mucosa and lymphocytes. For the determination of enzyme the method of Galanti and Giusti (1974), was used. The Hb determined by the method Hanks, (1960). The values presented at the tables represent mean values of 24 experimental animals ±standard error. They are expressed as actual i.e. units /L/37° and as relative, i.e., as units per mg protein, as was determined by the method of Lowry (1951).

RESULTS

As it is shown in table I animals with tumors have a decreased ADA activity in the red cells, in comparison to their respective control animals. The decrease however is not very significant.

TABLE I

Red cells

	ADA units	HB g%	Units ADA/gr Hb
Control	25.676 ±5.325	0.840 ±0.102	3.04 ±0.354
G-T8	17.622 ±6.194	0.801 ±0.111	2.19 ±0.380

In table II the ADA activity of intestinal mucosa is presented. There is no difference between normal and tumor-bearing animals. The ADA activity of plasma (Table III) is increased in tumor bearing animals. This change is statistically significant ($p < 0,002$) and it is more marked in the relative values. The activity of the enzyme of lymphocytes shows a marked decrease, which is also statistically significant ($p < 0.001$).

TABLE II

Intestinal mucosa

	Units ADA/gr*	Protein mg/gr*	Units ADA/mg of protein
Control	16.172 ±1.927	47.221 ±4.695	0.341 ±0.014
G-T8	14.742 ±1.677	42.584 ±3.887	0.345 ±0.017

TABLE III

Plasma

	Units ADA	Protein mg%	Units ADA/mg of Protein
Control	5.873 ±0.473	4.540 ±0.101	0.00012 ±0.000013
G-T8	8.407* ±0.642	3.263* ±0.200	0.00025** ±0.000036

TABLE IV

Lymphocytes

	Units ADA/ 10^6 cells	Units ADA	Protein mg% of homogenate	Units ADA/ mg of Protein
Control	22.671 ±4.241	101.501 ±18.00	237 ±0.00314	0.042 ±0.00658
G-T8	7.81 ±0.724	61.492 ±15.50	219 ±0.0044	0.028** ±0.00287

DISCUSSION AND CONCLUSION

Adenosine is metabolized by a variety of enzymes, i.e. a) Adenosine deaminase (ADA); b) purine nucleoside phosphorylase (PNP); c) Adenosine Reductase (AR) and d) Adenosine kinase (AK).

This multiplicity of enzymes is associated with numerous metabolic pathways. ADA hydrolyzed Adenosine to ammonia and inosine, which could be transformed to guanosine or to various purine derivatives. PNP, which transforms Adenosine to purine and Ribose-phosphate,

reduces the availability of the noucleoside. AK leads to the formation of AMP and finally ATP which participates to several metabolic reactions. AR produces deoxy-Adenosine, which may enter the DNA formation. It should be added that A denosine is a constituent of various biologically active molecules such as DNA, RNA, ATR, cAMP, NAD, FAD, polyA etc. It is, therefore, difficult to predict the effect of Adenosine on immunologic processes. According to one hypothesis the accumulation of deoxy-Adenosine in the lymphocytes inhibits their proliferation or maturation (Barton, Goldschneider, 1979). Therefore it is conceivable that ADA deficiency leads to accumulation of d-Adenosine.

From the data presented, the hypothesis advanced is that the tumor may stimulate a lymphocyte reaction, which is characterized by appearance of lymphocyte deficient in ADA. This could be due to either a «toxic» (or repressor) effect of the tumor or to overproduction of immature lymphocytes.

REFERENCES

Barton, R. W., Goldschmeider, I. (1979): Nucleotide-metabolizing enzymes and lymphocyte differentiation. Moll. Cell. Biochem. Dec. 14 : 28 (1-3), 135-147.

Galanti, B., Giusti, G. (1966): Reference In: Methods of Enzymatic Analysis. Edited by H. V. Bergmeyer, Second Edition, Vol. 2 : 1092-1099, Verlag Chemie Weinheim Academic Press, Inc. New York and London, In: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 42, 1316.

Köehler, L. M. and *Beuz, E. J.* (1962): Serum adenosine deaminase methodology and clinical applications, Clinical Chemistry, 8 : 133.

Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and *Randall, R. I.* (1951): Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 193 : 265.

Polmal, S. H. (1976): Severe combined innunodeficiency and adenosine deaminase. New Engl. J. Med., 295 : 1337-1343.

Smillie, R. M. (1957): Arch. Biochem. 67 : 213. In: Methods of Enzymatic Analysis, Edited by H. V. Bergmeyer, Second Edition, Vol. 2 : 1092, Verlag Chemie Weinheim, Academic Press, Inc. New York and London.

Van der Weyden, M. B. and *Kelley, W. N.* (1976): Catalytic and physical characteristics of residual adenosine deaminase activity in severe combined immunodeficiency. British Journal of Haematology, 34 : 159.

Van der Weyden, M. B. and *Kelley, W. N.* (1976): Human adenosine deaminase-distribution and properties. J. Biol. Chemistry 251 : 5448.

Basic and Clinical Immunology, Textbook. Edited by H. Hugh Fundenberg, Daniel, P. Stites, Joseph. L. Caldwell, S. Vivian Wells. Second Edition, pag. 333, Lange Medical Publication, Los Altos, California.

'Επετηρὶς 'Ιατρικῆς Σχολῆς 'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 49-52, 1982

'Από τὸ 'Εργαστήριο Βιολογίας 'Ιατρικῆς Σχολῆς
'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Α. Γρανίτσας

ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΕΑΜΙΝΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Ὑπὸ

Σ. ΧΙΤΟΓΛΟΥ, Α. Ν. ΓΡΑΝΙΤΣΑΣ, Θ. ΚΟΥΚΛΙΑΚΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μερικὲς μορφὲς ἀνοσοανεπάρκειας χαρακτηρίζονται ἀπὸ ἐλάττωση τῆς δραστικότητας τῆς δεαμινάσης τῆς ἀδενοσίνης (A.D.A.). Ἡ παρούσα ἐργασία βασίστηκε στὴν ὑπόθεση ὅτι μεταμοσχευμένοι ὄγκοι εἶναι δυνατὸ νὰ προκαλέσουν μία δυσλειτουργία τοῦ ἀνοσοποιητικοῦ συστήματος ποὺ θὰ μποροῦσε νὰ συνοδεύεται ἀπὸ ἀλλαγὲς τῆς δραστικότητας τῆς δεαμινάσης τῆς ἀδενοσίνης τῶν λεμφοκυττάρων. Τὰ εὑρήματα ποὺ παρουσιάζονται ἐνισχύουν τὴν παραπάνω ὑπόθεση, δηλαδή, ὅτι μία ἐλάττωση τῆς δραστικότητας τοῦ ἐνζύμου παρατηρεῖται στὰ πειραματόζωα μὲ πειραματικὸ καρκίνο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ἡ δεαμινάση τῆς ἀδενοσίνης, (ADA) (E.C.3.5.4.4.), εἶναι μία ἀμινοὑδρολάση ποὺ καταλύει τὴν ὑδρολυτικὴ ἀπαμίνωση τῆς ἀδενοσίνης, μὲ παραγωγὴ ἰνοσίνης καὶ ἀμμωνίας.

Τὸ ἔνζυμο εἶναι πλατιὰ κατανεμημένο σὲ ἀρκετοὺς ἱστούς. Εἶναι κυρίως κυτταροπλασματικὸ ἔνζυμο, ἐνῶ μικρὴ δραστικότητα παρατηρεῖται στοὺς πυρῆνες (Smillie, 1957).

Εἶναι φανερὸ ὅτι ἡ ADA σχετίζεται μὲ τὸ ἀνοσολογικὸ σύστημα (Van der Weyden, 1976), ἐνῶ ἀνεπάρκεια τῆς ADA παρατηρήθηκε σὲ ἀσθενεῖς μὲ συνδυασμένη ἀνοσοανεπάρκεια (SCID) (Polmal, 1976).

Παρατηρήθηκε ὅτι ἡ δραστικότητα τῆς ADA εἶναι μεγαλύτερη σὲ ἱστοὺς ὅπως ὁ θύμος, σπλήνας καὶ λεπτὸ ἔντερο.

Παρόμοια, ἡ δραστικότητα αὐτοῦ τοῦ ἐνζύμου εἶναι ἀνεβασμένη σὲ κύτ-

ταρα τῆς λεμφοβλαστικῆς σειρᾶς καὶ στὴν ὀξεία λεμφοβλαστικὴ λευχαιμία (Van der Weyden, 1976, Koehler, 1962).

Σὲ καρκινοπαθεῖς παρατηρεῖται μιὰ ἀνοσολογικὴ δυσλειτουργία (Basic and Clinical Immunology, Textbook, 1978).

Ἐπειδὴ ὑπάρχει αἰτιολογικὴ συσχέτιση μεταξὺ ἀνεπάρκειας τοῦ ἐνζύμου καὶ ἀνοσολογικῆς δυσλειτουργείας, μετρήσαμε τὴ δραστικότητα τῆς ADA σὲ λεμφοκύτταρα, ἐρυθρὰ αἱμοσφαίρια, ἐντερικὸ βλεννογόνο καὶ πλάσμα, πειραματοζώων μὲ πειραματικὸ καρκίνο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Γιὰ τὴ μελέτη χρησιμοποιήθηκαν φυσιολογικοὶ ἐπίμυες βάρους 110-130 gr· τὸ στέλεχος ἦταν τύπου Wistar.

Στοὺς ἐπίμυες ἔγινε μεταμόσχευση ὄγκου T-8 καὶ τὰ ζῶα θυσιαζόταν 15 μέρες ἀργότερα.

Οἱ ἱστοὶ ἀπομακρυνόταν καὶ ὁ προσδιορισμὸς τοῦ ἐνζύμου ἔγινε στὸ πλάσμα, ἐρυθρὰ αἱμοσφαίρια, ἐντερικὸ βλεννογόνο καὶ λεμφοκύτταρα. Ὁ προσδιορισμὸς τοῦ ἐνζύμου ἔγινε μὲ τὴ μέθοδο τῶν Galanti and Giusti (1974).

Ἡ αἱμοσφαιρίνη προσδιορίσθηκε μὲ τὴ μέθοδο Hanks (1960). Οἱ τιμὲς ποὺ παρουσιάζονται στοὺς πίνακες παριστάνουν τὸ μέσο ὅρο ἀπὸ 24 πειραματόζωα ±σταθερὸ σφάλμα.

Ἐκφράζονται σὲ μονάδες /L/37° καὶ ὡς σχετικὲς τιμές, σὰν τιμὲς κατὰ mg λευκώματος, ποὺ προσδιορίσθηκε μὲ τὴ μέθοδο (Lowry, 1953).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ὅπως φαίνεται στὸν πίνακα I, τὰ πειραματόζωα μὲ ὄγκο ἔχουν μία ἐλαττωμένη δραστικότητα στὰ ἐρυθρὰ αἱμοσφαίρια σὲ σύγκριση μὲ τὰ ἀντίσχοιχα φυσιολογικά. Ἡ ἐλάττωση δὲν εἶναι πολὺ σημαντική. Στὸν πίνακα

ΠΙΝΑΚΑΣ I

Λεμφοκύτταρα

Πειραματόζωα	Μονάδες ADA/ 10^6 κύτταρα	Μονάδες ADA	Λεύκωμα mg% ὁμογενοποιημ.	Μονάδες ADA ἀνὰ mg λευκ.
Φυσιολογικὰ	22.671 ±4.241	101.501 ±18.00	237 ±0.00314	0.042 ±0.00658
Καρκινικὰ	7.81 ±0.724	61.492 ±15.50	219 ±0.0044	0.028** ±0.00287

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ

Ἐντερικὸς βλεννογόνος

Πειραματόζωα	Μονάδες ADA/gr*	Λεύκωμα mg/gr*	Μονάδες ADA/mg λευκ.
Φυσιολογικὰ	16.172 ±1.927	47.221 ±4.695	0.341 ±0.014
Καρκινικὰ	14.742 ±1.677	42.584 ±3.887	0.345 ±0.017

Η παρουσιάζεται ἡ δραστικότητα τῆς ADA στὸν ἐντερικὸ βλεννογόνο. Δὲν ὑπάρχει διαφορὰ μεταξὺ φυσιολογικῶν καὶ ζώων μὲ πειραματικὸ καρκίνο. Ἡ δραστικότητα τῆς ADA στὸ πλάσμα, (πίνακας ΙΙΙ), αὐξάνεται σὲ πειραματόζωα μὲ πειραματικὸ καρκίνο.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ

Πλάσμα

Πειραματόζωα	Μονάδες ADA	Λεύκωμα mg%	Μονάδες A A/mg λευκ.
Φυσιολογικὰ	5.873 ±0.473	4.540 ±0.101	0.00012 ±0.000013
Καρκινικὰ	8.407* ±0.642	3.263* ±0.200	0.00025** ±0.000036

Αὐτὴ ἡ ἀλλαγὴ εἶναι στατιστικὰ σημαντικὴ ($P<0,002$) καὶ εἶναι πιὸ ἀξιοσημείωτη στὶς σχετικὲς τιμές.

Ἡ δραστικότητα τοῦ ἐνζύμου στὰ λεμφοκύτταρα, παρουσιάζει μία ἐλάττωση ποὺ εἶναι στατιστικὰ ἐπίσης σημαντικὴ ($P<0,001$).

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙV

Ἐρυθρὰ αἱμοσφαίρια

Πειραματόζωα	Μονάδες ADA	Hβg %	Μονάδες ADA/gr Hβ
Φυσιολογικὰ	25.676 ±5.325	0.840 ±0.102	3.04 ±0.354
Καρκινικὰ	17.622 ±6.194	0.801 ±0.111	2.19 ±0.380

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ἡ ἀδενοσίνη μεταβολίζεται ἀπὸ μία ποικιλία ἐνζύμων ὅπως: α) δεαμινάση τῆς ἀδενοσίνης (ADA) β) πουρινο-νουκλεοσιδοφωσφορυλάση (PNP) γ) ἀναγωγάση τῆς ἀδενοσίνης (AR) καὶ δ) κινάση τῆς ἀδενοσίνης (AK).

Αὐτὰ τὰ ἔνζυμα σχετίζονται μὲ ποικίλους μεταβολικοὺς δρόμους.

Ἡ ADA καταλύει τὴν ὑδρολυτικὴ ἀπαμίνωση τῆς ἀδενοσίνης μὲ παραγωγὴ ἀμμωνίας καὶ ἰνοσίνης ποὺ μπορεῖ νὰ μετατραπεῖ σὲ γουανοσίνη ἢ ποικίλα παράγωγα πουρινῶν.

Ἡ PNP ποὺ μετατρέπει τὴν ἀδενοσίνη σὲ πουρίνη καὶ ριβοζο-φωσφορικὸ ὀξύ, ἐλαττώνει τὴν χρησιμότητα τοῦ νουκλεοσιδίου.

Ἡ κινάση τῆς ἀδενοσίνης (AK) ὁδηγεῖ σὲ σχηματισμὸ τοῦ AMP καὶ κατόπι ATP, τὸ ὁποῖο συμμετέχει σὲ μερικὲς μεταβολικὲς ἀντιδράσεις. Ἡ ἀναγωγάση τῆς ἀδενοσίνης (AP) παράγει δεοξυ-αδενοσίνη, ποὺ χρησιμοποιεῖται γιὰ σχηματισμὸ DNA.

Ἡ ἀδενοσίνη εἶναι συστατικὸ ποικίλων βιολογικὰ ἐνεργῶν μορίων, ὅπως DNA, RNA, ATP, cAMP, NAD, FAD, polyA κ.λ.π. καὶ γι' αὐτὸ εἶναι δύσκολο νὰ καθορισθεῖ ὁ ρόλος τῆς ἀδενοσίνης στὶς ἀνοσολογικὲς διαδικασίες.

Σύμφωνα μὲ μία ὑπόθεση, ἡ συσσώρευση τῆς δεοξυ-αδενοσίνης στὰ λεμφοκύτταρα ἀναστέλλει τὸν πολλαπλασιασμὸ ἢ ὡρίμανσή τους (Barton, Goldschneider, 1979). Εἶναι ἐντούτοις κατανοητὸ ὅτι ἡ ἀνεπάρκεια τῆς ADA ὁδηγεῖ σὲ ὑψηλὴ συγκέντρωση τῆς δεοξυ-αδενοσίνης.

Ἀπὸ τὰ εὑρήματα ποὺ παρουσιάζονται, συμπεραίνεται ὅτι ὁ ὄγκος μπορεῖ νὰ ἐπηρεάσει τὴν ἀντίδραση τῶν λεμφοκυττάρων, μὲ ἀποτέλεσμα ἀνεπάρκεια τῆς ADA στὰ λεμφοκύτταρα. Αὐτὸ θὰ μποροῦσε νὰ ὀφείλεται εἴτε στὴν τοξικότητα (ἢ στὴν κατασταλτικὴ δράση) τοῦ ὄγκου, εἴτε στὴ δημιουργία πολλῶν ἀνώριμων λεμφοκυττάρων.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 53-56, 1982

From the Department of General Biology
Medical School
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor A. Granitas

INORGANIC PYROPHOSPHATASE (E C.3.6.I.I.) ACTIVITY AND PROTEIN SYNTHESIS IN NORMAL AND NEOPLASTIC TISSUES

by

A. GRANITSAS, A. KOTSIS, G. KERAMIDAS, P. HATZITHEODORIDOU

ABSTRACT

The activity of tissue inorganic Pyrophosphatase in 45 cases of breast cancer was determined. An important increase of the enzyme activity was found in all cases, compared with the non infiltrated neighboring normal tissue. No difference in the incorporation of protein and nucleic acid precursors was found under the conditions of the experiments. So, in this case, we can not correlate the increase of the enzyme activity to the increased protein and nucleic acid synthesis. We suppose that a not yet determinable isoenzyme of PPase is responsible for these findings.

INTRODUCTION

It is well known that protein synthesis is accompanied by an increased hydrolysis of ATP and PP. ATP participates in the activation of aminoacids, as well as in the synthesis of new nucleic acids (Kornberg 1972). It was thought therefore, that, during anabolic processes, pyrophosphate is formed, which does not accumulate in the tissues, because it is rapidly hydrolysed by inorganic pyrophosphatase (PPase). According to this line of thought, the activity of inorganic PPase should be increased whenever an increased protein synthesis occurs.

To test the above hypothesis, an investigation was undertaken to study PPase activity in normal and abnormal growth.

In one series of experiments it was found that a definite increase of PPase activity is observed in liver regeneration and renal hyper-

trophy after unilateral nephrectomy (Mioglou-Kalouptsi, 1979). In another series of experiments it was found that anabolic hormones increase PPase concentration in target cells (Mioglou-Kalouptsi et al., 1976). In the present series of experiments the activity of the enzyme was studied in breast cancer.

MATERIAL AND METHODS

Tissue slices were examined from 45 women who underwent operation for breast cancer. The slices were examined microscopically as well as biochemically. The biochemical examination was as follows: Several slices (30-40) of 10μ thickness prepared with the aid of cryostat were collected in 0.5 ml ice cold acetate Buffer. In one test tube the slices were derived from the neoplastic tissue and in another tube (control) from the neighboring non infiltrated tissue. After slight homogenisation with a Potter-Elvehjem homogeniser and centrifugation at 600xg for the sedimentration of cell membranes and connecting tissue, the supernatant was used for the determination of the PPase activity and protein measurement (Lowry et al., 1951). This treatment proved to be sufficient for the «extraction» of the enzyme. The method used for the determination of PPase activity is described elsewere (Fiske and Subbarow, 1925), (Pynes and Younathan, 1967).

The uptake of radioactive Leucine ^{14}C* and Thymidine ^{3}H** were used as index of protein and nucleic acid synthesis respectively. In this case, same number of slices were incubated in Krebs Ringer Phosphate Buffer containing 10mμCi L-^{14}C-Leucine and 100mμCi ^{3}H-Thymidine per ml of incubation medium.

The incubation time was 2 hours and after this time the reaction was stopped with hot TCA 10%, DNA was extracted (Munroe and Fleck, 1966) and protein precipitated (Wool and Krahl, 1959) and both were measured in a TRI-CARB Packard Liquide Scintillation Spectrometer 3320. The results are expresed as the mean of cpm of Leucine and Thymidine per mg protein incorporated into protein and DNA respectively ±standard error.

* spec. act. 318,6 mCi/mM, IRE, Fleurus, Belgium.

** spec. act. 20.000-30.000 mCi/mM. The radiochemical Centre, Amersham, England.

RESULTS

In all the cases presented, the malignancy was proved by a semi-quantitative method using microscopic criteria. It was found that in all the cases PPase activity was significantly increased (Table I). This

TABLE I

Pyrophosphatase activity of breast cancer cells
$n = 25$

	Total PPase[1]	Spec. activity[2]	Protein[3]
normal	1,5 ± 0,3	17,4 ± 3,7	0,075 ± 0,02
Tumor	11,4 ± 1,7	115,9 ± 17,8	0,101 ± 0,05

1.μgP/mg wet tissue
2.μgP/mg protein
3.mg/30 slices wet tissue

increase is evident in absolute as well as in relative values (i.e. per mg of protein of the «extract»). It is to be noted, that there is a parallelism between microscopic malignancy (as was judged by the degree of differentiation) and PPase activity. Also it is to be noted that there is no concomitant increase of protein and nucleic acid synthesis in neoplastic versus normal tissues, under the conditions of the experiment (Table II).

TABLE II

Pyrophosphatase activity and uptake of protein and nucleic acid precursors

n = 25

	PPase activity[1]	Uptake[2] ^{14}C-Leucine	Uptake[2] ^{3}H-Thymidine
normal	12,2 ± 2,9	2092 ± 295	783 ± 87
Tumor	122,8 ± 30,1	1791 ± 249	912 ± 98

1.μgP/mg protein
2.cpm incorporated/mg protein

DISCUSSION AND CONCLUSION

According to the hypothesis on which the present work was based,

an increase of PPase activity in neoplastic tissues was expected. We were, however, surprised to find such a highly significant increase. In our experiments in regenerating liver, the increased enzyme activity was of the order of 20-50%, but in neoplastic tissues it was 300-1000%. Since this increase of activity is not accompanied by an analogous increase of protein synthesis, it could be suggested that this change is related to nucleic acid synthesis and not to protein anabolism. There is no evidence, however, from the above experiments that this is the case, but a new series of experiments is in progress to test this hypothesis. There is however another aspect which should be examined i.e., the changes of the activity of the enzyme in blood serum. We have not been successful up to now in devising a reliable and reproducible method for the determination of the activity of the enzyme in blood. We expect that one of the isoenzymes of pyrophosphatase of tumor tissue could diffuse into the blood and be useful as a «marker».

REFERENCES

Kornberg, A. (1972): Horizons in Biochemistry, p. 251. Kasha and Pullman Editors, Academic Press, N.Y.

Mioglou-Kalouptsi, E. (1979): Inorganic tissue pyrophosphatase and anabolism. Dissertation. Medical School, Thessaloniki.

Mioglou-Kalouptsi, E., Kotsis, A. and *Granitsas, A.* (1976): Pyrophosphatase activity of seminal vesicles, liver and kidney of the rat after testosterone administration. Hellenic Biochemical and Biophysical Newsletters *11* : 18.

Lowry, D. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L. and *Randall, R. J.* (1951): Protein measurement with the folin phenol reagent. Journal of Biological Chemistry *193* : 265.

Fiske, C. H., Subbarow, Y. (1967): Determination de phosphore inorganique. In: Manuel d'Analyses Medicales et de Biologie Clinique. Edition Doin-Deren et Cie, tome II, 1662, Paris (VIe).

Pynes, G. D. and *Younathan, E. S.* (1970): Purification and some propeties of inorganic pyrophosphatase from human erythrocytes. Journal of Biological Chemistry *242(9)* : 2119-2123.

Munroe, H. N. and *Fleck, A.* (1966): Recent developments in the measurement of nucleic acids in biological materials. Analyst. *91* : 78.

Wool, I. E. and *Krahl, M. E.* (1959): Incorporation of ^{14}C aminoacids into protein of isolated diaphragms: An effect of insulin independent of glucose entry. American Journal of Physiology, *196* : 961.

'Επετηρὶς 'Ιατρικῆς Σχολῆς 'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 57-60, 1982

'Από τὸ 'Εργαστήριο Βιολογίας 'Ιατρικῆς Σχολῆς
'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Α. Ν. Γρανίτσας

ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΠΥΡΟΦΩΣΦΑΤΑΣΗ (E.C.3.6.1.1.) ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΙΝΟΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

Ὑπὸ

Α. ΓΡΑΝΙΤΣΑ, Α. ΚΩΤΣΗ, Γ. ΚΕΡΑΜΙΔΑ, Π. ΧΑΤΖΗΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Προσδιορίστηκε ἡ δραστικότητα τῆς ἀνόργανης πυροφωσφατάσης σὲ ἱστοτεμάχια ἀπὸ 45 περιπτώσεις καρκίνου μαστοῦ. Βρέθηκε μία πολὺ σημαντικὴ αὔξηση τοῦ ἐνζύμου τοῦ καρκινικοῦ ἱστοῦ σὲ σύγκριση μὲ ἐκείνη τοῦ παρακειμένου φυσιολογικοῦ. Δὲν παρατηρήθηκε σημαντικὴ διαφορὰ στὴν ἐνσωμάτωση προδρόμων οὐσιῶν στὴν πρωτεΐνη καὶ τὸ νουκλεϊνικὸ ὀξὺ κάτω ἀπὸ τὶς συνθῆκες τοῦ πειράματος ὥστε δὲν εἶναι δυνατὸς ὁ συσχετισμὸς μεταξὺ πρωτεϊνοσυνθέσεως καὶ νουκλεοσυνθέσεως ἀπὸ τὴ μιὰ μεριὰ καὶ δραστικότητας τοῦ ἐνζύμου ἀπὸ τὴν ἄλλη. Πιθανὸν ἡ ὕπαρξη ἑνὸς ἰσοενζύμου τῆς πυροφωσφατάσης εἶναι ὑπεύθυνη γιὰ τὸ παραπάνω εὕρημα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εἶναι γνωστὸ ὅτι ἡ σύνθεση πρωτεΐνης στὰ κύτταρα συνοδεύεται ἀπὸ αὐξημένη ὑδρόλυση τοῦ ATP σὲ AMP καὶ PP. Τὸ ATP συμμετέχει στὴν ἐνεργοποίηση τῶν ἀμινοξέων καθὼς ἐπίσης καὶ στὴ σύνθεση τῶν νουκλεϊνικῶν ὀξέων (Kornberg 1972). Εἶναι πιθανὸ ὅτι κατὰ τὴ διάρκεια τῶν ἀναβολικῶν διαδικασιῶν παράγεται πυροφωσφορικὸ ὀξὺ τὸ ὁποῖο δὲν συγκεντρώνεται στοὺς ἱστούς, ἐπειδὴ ὑδρολύεται ταχύτατα ἀπὸ τὴν ἀνόργανη πυροφωσφατάση. Σύμφωνα μὲ τὴν παραπάνω ὑπόθεση λοιπόν, θὰ πρέπει ἡ ἀνόργανη πυροφωσφατάση νὰ εἶναι αὐξημένη σ' ὅλες τὶς περιπτώσεις αὐξημένης πρωτεϊνοσυνθετικῆς δραστηριότητας τοῦ κυττάρου.

Μὲ σκοπὸ νὰ ἐρευνήσουμε τὴν ὀρθότητα ἢ μὴ τῆς παραπάνω ὑποθέσεως, μελετήσαμε τὴν δραστικότητα τοῦ ἐνζύμου σὲ φυσιολογικοὺς καὶ μὴ ἱστούς. 'Ενισχυθήκαμε στὴν ἀπόφαση γιὰ τὴ μελέτη τοῦ θέματος καὶ ἀπὸ προηγού-

μενα εύρήματα ὅπου εἶχε παρατηρηθεῖ μιὰ αὔξηση τῆς δραστικότητας τῆς πυροφωσφατάσης σὲ ἀναγενώμενο ἡπατικὸ ἱστὸ μετὰ ἀπὸ μερικὴ ἡπατεκτομὴ καθὼς καὶ σὲ ὑπερτρεφόμενο νεφρικὸ ἱστὸ μετὰ ἀπὸ ἑτερόπλευρη νεφρεκτομὴ (Μιόγλου-Καλουπτσῆ 1979). Σὲ ἄλλη σειρὰ πειραμάτων εἶχε παρατηρηθεῖ αὔξηση τῆς δραστικότητας τῆς πυροφωσφατάσης στὰ κύτταρα στόχους, ὕστερα ἀπὸ χορήγηση ἀναβολικῶν ὁρμονῶν (Μιόγλου-Καλουπτσῆ καὶ συν. 1976).

Στὴν παρούσα σειρὰ πειραμάτων μελετήθηκε ἡ δραστικότητα τοῦ ἐνζύμου σὲ καρκίνο τοῦ μαστοῦ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν ἱστοτεμάχια μαστοῦ ἀπὸ 45 γυναῖκες ποὺ εἶχαν ὑποβληθεῖ σὲ μαστεκτομή. Τὰ τεμάχια μελετήθηκαν τόσο ἱστολογικὰ ὅσο καὶ βιοχημικά. Ὁ βιοχημικὸς ἔλεγχος ἔγινε ὡς ἑξῆς: Ἕνας ἀριθμὸς τεμαχίων (30-40) πάχους 10μ ποὺ εἶχαν κοπεῖ μὲ κρυοστάτη συγκεντρώνονταν σὲ 0.5 ml ρυθμιστικὸ διάλυμα (Acetate Buffer) μέσα σὲ δοκιμαστικὸ σωληνάριο. Σ' ἕνα δεύτερο δοκιμαστικὸ σωληνάριο ποὺ χρησιμοποιήθηκε ὡς μάρτυρας, συγκεντρώθηκαν ἰσάριθμα ἱστοτεμάχια ἀπὸ γειτονικὸ μὴ διηθημένο ἀπὸ τὸν ὄγκο ἱστό. Μετὰ ἀπὸ ἐλαφρὰ ὁμογενοποίηση μὲ ὁμογενοποιητὴ Potter-Elvehjem καὶ φυγοκέντρηση (600 χg), χρησιμοποιήθηκε τὸ ὑπερκείμενο γιὰ προσδιορισμὸ τῆς δραστικότητας τοῦ ἐνζύμου καὶ πρωτεΐνης (Lowry καὶ συν. 1951). Ἡ μέθοδος ποὺ προαναφέρθηκε ἔχει ἀποδειχθῆ ἱκανοποιητικὴ γιὰ τὴν ἐκχύλιση τοῦ ἐνζύμου ἀπὸ τοὺς ἱστούς. Ἡ μέθοδος ποὺ χρησιμοποιήθηκε γιὰ τὸν προσδιορισμὸ τῆς δραστικότητας τοῦ ἐνζύμου περιγράφεται ἀλλοῦ (Fiske and Subbarow, 1925, Pynes and Younathan 1967).

Σὲ μιὰ παράλληλη σειρὰ πειραμάτων χρησιμοποιήσαμε ὡς δείκτη τῆς πρωτεϊνο- καὶ νουκλεο-συνθέσεως, τὴν ἐνσωμάτωση ραδιενεργοῦ λευκίνης (Leucine^{14}C) καὶ θυμιδίνης (Thymidine-^{3}H) στὸ λεύκωμα καὶ τὸ νουκλεϊνικὸ ὀξὺ τῶν κυττάρων ἀντίστοιχα. Γιὰ τὸ σκοπὸ αὐτὸ ἐπωάστηκαν ἱστοτεμάχια σὲ φωσφορικὸ ρυθμιστικὸ διάλυμα (Krebs Ringer Phosphate pH 7.4) ποὺ περιεῖχε 10 mμ Ci L-^{14}C-Λευκίνη* καὶ 100 mμCi ^{3}H-θυμιδίνη** ἀνὰ ml.

Ὁ χρόνος ἐπωάσεως ἦταν δύο ὧρες σὲ θερμοκρασία 37^{0}C μετὰ δὲ ἀπ' αὐτὴ τὴν περίοδο προσθέταμε γιὰ ἀπολευκωμάτωση τριχλωροξεικὸ ὀξὺ 10 %. Μετὰ ἀπὸ τὴν ἐκχύλιση τοῦ DNA (Munroe & Fleck, 1966) καὶ τῆς πρωτεΐνης (Wool and Krahl, 1959) γινόταν ἡ μέτρησή τους σὲ μετρητὴ ὑγροῦ σπιν-

* εἰδ. δραστ. 318,6 mCi/mM, IRE, Fleurus, Belgium.

** εἰδ. δραστ. 20.000-30.000 mCi/mM. The Radiochemical Centre, Amersham, England.

θηριστοῦ (TRI-CARB Packard Liquide Scintillation Spectrometer 3320). Τὰ ἀποτελέσματα ἐκφράζονται ὡς οἱ μέσοι ὅροι cpm (κρούσεις ἀνὰ λεπτὸ) ἐνσωματωμένης λευκίνης στὴν πρωτεΐνη καὶ θυμιδίνης στὸ DNA ἀνὰ mg πρωτεΐνης ἱστοῦ ±σταθερὸ σφάλμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σὲ ὅλες τὶς περιπτώσεις ἡ κακοήθεια προσδιορίστηκε μὲ τὴ χρήση μιᾶς ἡμιποσοτικῆς μεθόδου μὲ μικροσκοπικὰ κριτήρια. Παρατηρήθηκε σημαντικὴ αὔξηση τῆς δραστικότητας τῆς πυροφωσφατάσης σὲ ὅλες τὶς περιπτώσεις (πίνακας I). Ἡ αὔξηση αὐτὴ εἶναι σημαντικὴ τόσο σὲ ἀπόλυτες ὅσο καὶ σὲ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Δραστικότητα πυροφωσφατάσης κυττάρων καρκίνου τοῦ μαστοῦ
$n = 25$

	ὁλικὴ δραστικότητα[1]	εἰδικὴ δραστικότητα[2]	λεύκωμα[3]
μάρτυρες	1,5 ± 0,3	17,4 ± 3,7	0,075 ± 0,02
καρκ. κύτταρα	11,4 ± 1,7	115,9 ± 17,8	0,101 ± 0,05

1. μ g/mg νωποῦ ἱστοῦ.
2. μgP/mg πρωτεΐνης.
3. mg/30 τομὲς νωποῦ ἱστοῦ.

σχετικὲς τιμὲς (π.χ. ἀνὰ mg πρωτεΐνης τοῦ ἐκχυλίσματος). Πρέπει νὰ ὑπογραμμιστεῖ ὁ παραλληλισμὸς ποὺ ὑπάρχει μεταξὺ τῆς κακοηθείας τοῦ ὄγκου, (ὅπως ἐκτιμήθηκε ἀπὸ τὸ βαθμὸ διαφοροποιήσεως τῶν κυττάρων), καὶ τῆς δραστικότητας τοῦ ἐνζύμου τοῦ ἱστοῦ. Ἐπίσης πρέπει νὰ σημειωθεῖ ὅτι ὑπάρχει ταυτόχρονα αὔξηση τῆς πρωτεΐνης καὶ τοῦ νουκλεϊνικοῦ ὀξέος τοῦ νεοπλασματικοῦ ἱστοῦ σὲ σχέση μὲ τοῦ ὑγιοῦς κάτω ἀπὸ τὶς δεδομένες συνθῆκες τοῦ πειράματος (πίνακας II).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Δραστικότητα πυροφωσφατάσης καὶ ἐνσωμάτωση προδρόμων οὐσιῶν τῆς πρωτεινο- καὶ νουκλεοσυνθέσεως.
n = 25

	δραστικότητα πυροφωσφατάσης[1]	ἐνσωμάτωση[2] ^{14}Cλευκίνης	^{3}H-θυμιδίνης
Μάρτυρες	12,2 ± 2,9	2092 ± 295	783 ± 87
καρκ. κύτταρα	122,8 ± 30,1	1791 ± 249	912 ± 98

1. μgP/mg πρωτεΐνης.
2. ἐνσωματωμένη ραδιενέργεια cpm/mg πρωτεΐνης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σύμφωνα μὲ τὴν ἀρχική μας ὑπόθεση περιμέναμε στὸ νεοπλασματικὸ ἱστὸ αὐξημένη δραστικότητα τῆς πυροφωσφατάσης. Δὲν περιμέναμε ὅμως τόσο σημαντικὴ αὔξηση. Σὲ πειράματα ποὺ εἶχαν γίνει σὲ ἀναγενώμενο ἧπαρ, ἡ αὔξηση τῆς δραστικότητας τοῦ ἐνζύμου ἦταν τῆς τάξης τῶν 20-50 %. Στὴν προκειμένη, ὅμως, περίπτωση κυμαίνεται ἀπὸ 300-1000 %. Ἐπειδὴ ἡ αὔξηση αὐτὴ τῆς δραστικότητας δὲν εἶναι παράλληλη μὲ ἀνάλογη αὔξηση τῆς πρωτεϊνοσυνθέσεως, θὰ μποροῦσε νὰ ὑποτεθεῖ ὅτι σχετίζεται μὲ τὴ σύνθεση νουκλεϊνικοῦ ὀξέος καὶ ὄχι μὲ ἀναβολισμό. Οὔτε ὅμως καὶ αὐτὴ ἡ ὑπόθεση στοιχειοθετεῖται ἀπὸ τὰ πειράματα τῆς σειρᾶς αὐτῆς· ἔτσι, ἀπαιτεῖται νέα σειρὰ πειραμάτων σ' αὐτὴ τὴν κατεύθυνση. Μιὰ ἄλλη προσέγγιση του θέματος θὰ ἦταν ἴσως ὁ προσδιορισμὸς τοῦ ἐνζύμου στὸν ὀρὸ τοῦ αἵματος. Δυστυχῶς, ὅμως, μέχρι τώρα δὲν ἔχουμε ἐπιτύχει νὰ ἀναπτύξουμε μιὰ κατάλληλη καὶ ἀναπαραγώγιμη μέθοδο γιὰ τὸν προσδιορισμὸ τοῦ ἐνζύμου στὸ αἷμα. Ἴσως μ' αὐτὸ τὸν τρόπο θὰ ἦταν δυνατὴ ἡ ἀνίχνευση ἑνὸς ἰσοενζύμου «δείκτη» τῆς πυροφωσφατάσης τοῦ ὄγκου στὸ αἷμα.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 61-70, 1982

From the Pulmonary and Tuberculosis Clinic
Medical School
Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Director: Professor C. Stavropoulos

SUBXIPHOID METHOD OF RIGHT VENTRICULAR APEXCARDIOGRAM RECORDING IN PATIENTS WITH COR PULMONALE*

by

G. LOURIDAS, D. PATAKAS, N. GALANIS, M. KAKOURA,
N. ANGOMACHALELIS, C. STAVROPOULOS

ABSTRACT

The subxiphoid right ventricular apexcardiogram (RACG) was studied in 20 patients with chronic obstructive pulmonary disease and in 10 normal subjects. In contrast with the classical left parasternal method where the recording in normal subjects is difficult, this method is proved to be useful to record the RACG in patients and normal subjects. A good correlation was discovered between the level of the mean pulmonary pressure ($>$ or $<$ 18 mmHg) and the ratio of outward to inward movement (0/1) as well as the area index (AI) which compares the area occupied by outward movement with the area of subsequent retraction.

INTRODUCTION

The palpable left parasternal heave is a classical clinical sign of right ventricular hypertrophy. The recording of the parasternal heave in normal subjects and in cardiac patients has been described in classical papers (Beilin, Mounsey, 1962; Gillam, Deliyannis, Mounsey, 1964). In patients with cor pulmonale the recording of the left parasternal heave is not possible because the area is covered with the emphysematous left lung. The purpose of the present study is the assessment of the sub-

* Submitted on October 8, 1981 and received for publication on October 8, 1981.

xiphoid recording method and the study of the recorded curve of the right cardiac impulse in correlation with the pulmonary pressure.

SUBJECTS AND METHODS

Subxiphoid recording of the right ventricular apexcardiogram (RACG) was performed in 20 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 10 normal subjects. The recording was done with a DR-8 recorder of the Electronics for Medicine on photosensitive paper. A phonocardiographic microphone (model PSA-23 of E for M) was applied in the epigastrium immediately below the subxiphoid. Synchronous recording of a phonocardiogram with another similar microphone was performed from the second left sternal interspace using frequencies 100-150cps. The most frequent and impressive finding in the RACG was a sustained outward movement which was recorded during systole (fig. 1) in contrast with normal subjects who had none or only slight outward movement (figs 2, 3). The following features of the outward

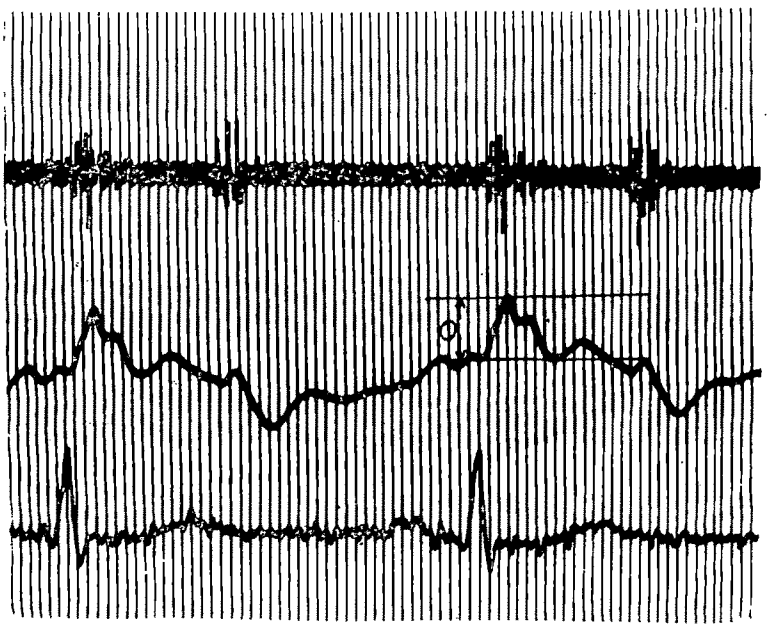


Figure 1. Patient with increased mean pulmonary pressure (25 mmHg) having only an outward movement(O).

Εἰκόνα 1. Ἀσθενὴς μὲ αὐξημένη πνευμονικὴ πίεση (25 mmHg), ποὺ παρουσιάζει μόνο θετικὴ κυρτότητα (O).

movement were examined: (fig. 1, 2, 3).

1. Duration of the outward movement.
2. The ratio of outward to inward movement (0/1).
3. The area index comparing the area occupied by outward movement with the area of subsequent retraction (A1).

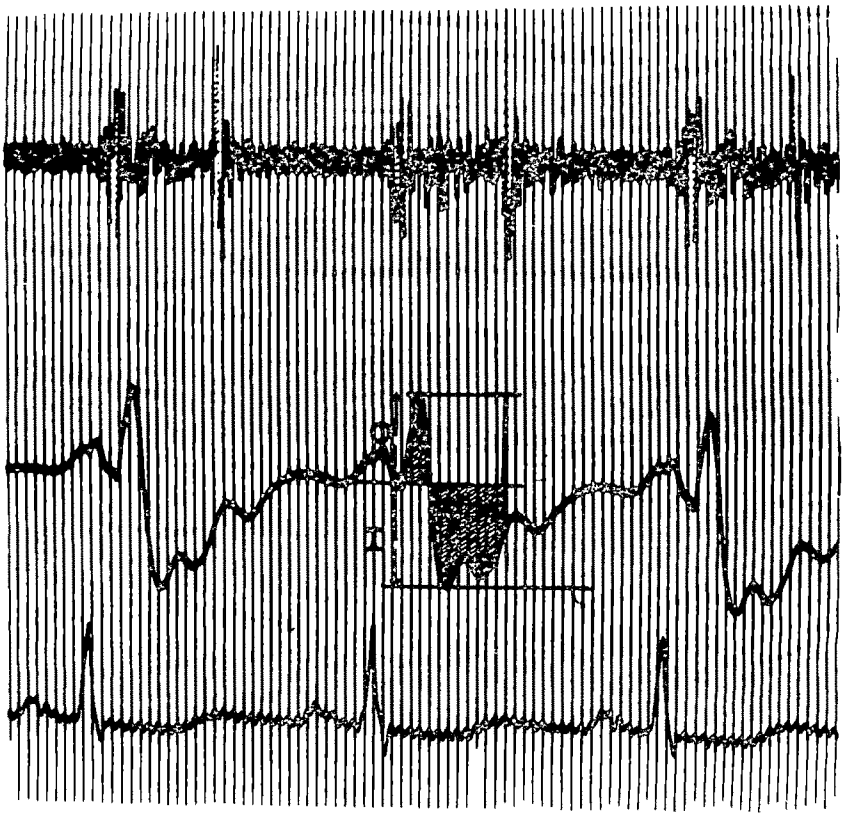


Figure 2. Patient with normal mean pulmonary pressure (17 mmHg), with O/I<1 and area index (AI)<1.

Εἰκόνα 2. Ἀσθενὴς μὲ φυσιολογικὴ πνευμονικὴ πίεση (17 mmHg), μὲ τὸν λόγο O/I<1 καὶ δείχτη ἐπιφάνειας (AI)<1.

The areas of outward movement and retraction were calculated with planimetry. Right heart catheterization with a Swan Ganz catheter was undertaken from the right arm and the right atrium, right ventricle and pulmonary artery pressures were recorded.

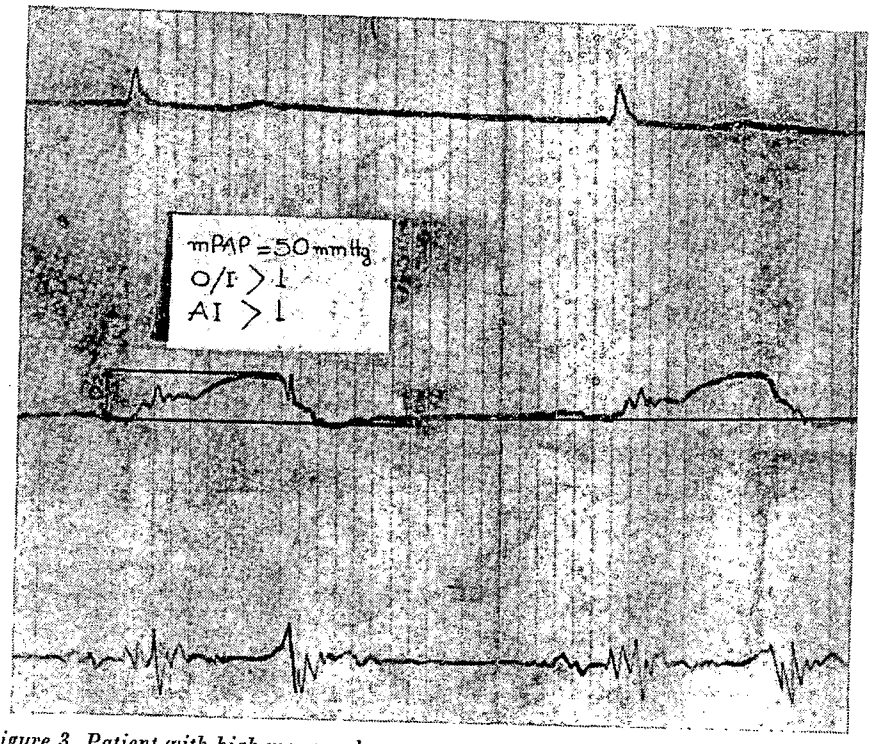


Figure 3. Patient with high mean pulmonary pressure (50 mmHg) and elevated /I>O1 and AI>1.

Εἰκόνα 3. Ἀσθενὴς μὲ αὐξημένη πνευμονικὴ πίεση (50 mmHg) καὶ μὲ αὐξημένους τὸν λόγο O/I>1 καὶ δείχτη ἐπιφανείας (AI)>1.

RESULTS

The patients were divided into two groups according to the level of the pulmonary artery pressure. The first group contained patients with high men pulmonary artery (PAPm > 18 mm Hg) and the second group contained patients with PAPm < 18 mmHg. Twelve patients belonged to the first group and eight patients to the second (Table 1).

TABLE 1

Number of people examined.

12 (mPAP>18mmHg)
8 (mPAP<18mmHg)
10 (normal people)

The ratio of 0/1 and the AI in patients with PAPm > 18mmHg was > 1, while in patients with PAPm < 18mmHg and in the normal subjects the ratio was < 1 (Table 2). Although some isolated patients with PAPm > 18mmHg were among the examined subject who had 0/1 and AI < 1, we could distinguish patients with high or low PAPm from the RACG parameters. This is statistically significant (Fishers

TABLE 2

Parameters of right ventricular apexcardiogram in relation to the level of the pulmonary pressure.

	mPAP mm Hg	
	>18	<18
O/I	>1	<1
AI	>1	<1

test 1% and 5% accordingly). A difference in the duration of the outward movement between patients with high and low PAPm was not noticed. The «a» wave before the outward movement was not different between patients with high and low PAPm.

DISCUSSION

The clinical significance of the RACG recording has been pointed out by other investigators (Harrison, 1959; Snellen and Hartman, 1961; Kesteloot, 1963). In contrast to the left ventricular apexcardiogram which can be recorded in almost all normal subjects, the RACG is difficult to be recorded in the left parasternal area in normal subjects. Even in the case where it is recorded, it is doubtful if the recording concerns the RACG or the transmission of the left ventricular impulse (Craige and Schmidt, 1965).

We used the subxiphoid method for a more accurate recording of the RACG. The electrocardiogram taken in the subxiphoid position was one of the right ventricular type. Therefore, we assume that the recorded curve belonged to the right ventricle, an opinion which is also accepted by others (Hartman, 1964). From the three measured parameters two of them, namely the ratio 0/1 and the area index, were found to be valuable for the detection of patients who had high pulmonary pressures.

This is in agreement with the results of a previous investigation in which fewer cases were studied (Louridas, Patakas, Galanis, Kakoura, Angomachalelis, Stavropoulos, 1981).

CONCLUSION

The present work shows that the RACG recording from the epigastrium is a useful method to assess the severity of the cor pulmonale.

The validity of this method is strengthened by its ability to record the RACG in normal individuals.

REFERENCES

Beilin, L. and *Mounsey, J. P. D.* (1962): The left ventricular impulse in hypertensive heart disease. British Heart Journal. 24:409-411.

Gillam, P. M. S., Deliyannis, A. A. and *Mounsey, J. P. D.* (1964): The left parasternal impulse. British Heart Journal. 26:726-736.

Harrison, T. R. (1959): Editorial on precordial movements. American Journal of Cardiology. 4:427.

Snellen, H. A. and *Hartman, H.* (1961): Developments in phonocardiography. American Heart Journal. 61:247-249.

Kesteloot, H. (1963): Funktieonderzoek Funktionederzoek van rechter hart door pols en ictuskurven, page 106a. Arscia ed. Brussels.

Craige, E. and *Schmidt, R. E.* (1965): Precordial movements over the right ventricle in normal children. Circulation. 32:232-240.

Hartman, H. (1964): Fonocardiographie en polscurven in het bijzonder biz aortastenose. page 70. De Kempenoer. Oegstgeest.

Louridas, G., Patakas, D., Galanis, N., Kakoura, M., Angomachalelis, N., and *Sravropoulos, C.* (1981): The right apexcardiogram in cor pulmonale. IV European Congress on Diseases of the Chest. page 19-20. Book of Abstracts.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 67-70, 1982

Ἀπὸ τὴν Πνευμονολογικὴ - Φυματιολογικὴ Κλινικὴ
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντὴς: Καθηγητὴς Κων. Σταυρόπουλος

ΥΠΟΞΙΦΟΕΙΔΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΟΥ ΚΟΡΥΦΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑ

Ὑπὸ

Γ. ΛΟΥΡΙΔΑ, Δ. ΠΑΤΑΚΑ, Ν. ΓΑΛΑΝΗ, Μ. ΚΑΚΟΥΡΑ, Ν. ΑΝΓΚΟΜΑΧΑΛΕΛΗ, Κ. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ἐξετάστηκε τὸ κορυφογράφημα τῆς δεξιᾶς κοιλίας (ΚΔΚ) σὲ 20 ἀσθενεῖς μὲ χρόνια ἀποφρακτικὴ πνευμονοπάθεια καθὼς καὶ σὲ 10 φυσιολογικὰ ἄτομα μὲ τὴν ὑποξιφοειδικὴ μέθοδο. Ἡ μέθοδος ἀποδείχθηκε ἱκανοποιητικὴ στὴν καταγραφὴ τοῦ ΚΔΚ σὲ παθολογικὰ καὶ σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα, σὲ ἀντίθεση μὲ τὴν κλασικὴ ἀριστερὴ παραστερνικὴ μέθοδο, ὅπου ἡ καταγραφὴ σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα εἶναι δύσκολη. Καλὴ συσχέτιση ἀποδείχθηκε ἐπίσης μεταξὺ τοῦ ἐπιπέδου τῆς μέσης πνευμονικῆς πίεσης (>ἢ<18 mmHG) καὶ τοῦ λόγου τῆς θετικῆς πρὸς τὴν ἀρνητικὴ κυρτότητα (Ο/1 καθὼς καὶ τοῦ δείκτη ἐπιφανείας ΑΙ).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ἡ ψηλαφητὴ καρδιακὴ ὥση στὸ ἀριστερὸ χεῖλος τοῦ στέρνου ἀποτελεῖ βασικὸ κλινικὸ σημεῖο τῆς ὑπερτροφίας τῆς δεξιᾶς κοιλίας. Ἡ καταγραφὴ τῆς παραστερνικῆς ὥσης σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα, καθὼς καὶ σὲ ἀσθενεῖς μὲ καρδιακὴ πάθηση ἔχει περιγραφεῖ σὲ κλασσικὲς ἐργασίες (Beilin, Mounsey, 1962, Gillam, Deliyannis, Mounsey, 1964).

Σὲ ἀσθενεῖς μὲ πνευμονικὴ καρδία, ἡ καταγραφὴ τῆς δεξιᾶς καρδιακῆς ὥσης ἀπὸ τὸ ἀριστερὸ χεῖλος τοῦ στέρνου δὲν εἶναι δυνατή, ἐπειδὴ ἡ περιοχὴ αὐτὴ καλύπτεται ἀπὸ τὸν ἐμφυσηματικὸ ἀριστερὸ πνεύμονα. Σκοπὸς τῆς ἐργασίας αὐτῆς εἶναι ἡ ἀξιολόγηση τῆς ὑποξιφοειδικῆς μεθόδου κατα-

γραφῆς, καθὼς καὶ ἡ μελέτη τῆς καμπύλης καταγραφῆς τῆς δεξιᾶς καρδιακῆς ὥσης σὲ συσχέτιση μὲ τὴν πνευμονικὴ πίεση.

ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΕΞΕΤΑΣΘΗΚΑΝ - ΥΛΙΚΑ

Ὑποξιφοειδικὴ καταγραφὴ τοῦ κορυφογραφήματος τῆς δεξιᾶς κοιλίας (Κ.Δ.Κ.) ἔγινε σὲ 20 ἀσθενεῖς μὲ κλινικὴ εἰκόνα ἀποφρακτικῆς πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) καὶ σὲ 10 φυσιολογικὰ ἄτομα. Ἡ καταγραφὴ γινόταν μὲ καταγραφέα DR-8 τῆς Electronics for Medicine σὲ φωτοευαίσθητο χαρτί. Ἕνα φωνοκαρδιογραφικὸ μικρόφωνο (Model PSA-23 τῆς Electronics for Medicine) τοποθετιόταν στὸ ἐπιγάστριο ἀμέσως κάτω ἀπὸ τὴ ξιφοειδικὴ ἀπόφυση. Γινόταν καὶ ταυτόχρονη καταγραφὴ τοῦ φωνοκαρδιογραφήματος μὲ ἄλλο παρόμοιο μικρόφωνο ἀπὸ τὸ δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα ἀριστερὰ τοῦ στέρνου, σὲ συχνότητα 100-150 CPS.

Τὸ συχνότερο καὶ ἐντυπωσιακότερο εὕρημα στὸ ΚΔΚ, ἦταν ἡ παρατεταμένη θετικὴ κυρτότητα, ποὺ καταγραφόταν κατὰ τὴ διάρκεια τῆς συστολῆς (εἰκόνα 1) σὲ ἀντίθεση μὲ φυσιολογικὰ ἄτομα ποὺ δὲν παρουσίαζαν καθόλου ἢ πολὺ μικρὴ θετικὴ κυρτότητα (εἰκόνες 1, 2, 3).

Οἱ παρακάτω μετρήσεις τῆς θετικῆς κυρτότητας μελετήθηκαν:

1) Διάρκεια τῆς θετικῆς κυρτότητας
2) Λόγος τῆς θετικῆς πρὸς τὴν ἀρνητικὴ κυρτότητα (Ο/Ι)
3) Λόγος τῆς θετικῆς πρὸς τὴν ἀρνητικὴ ἐπιφάνεια ἢ δείκτης ἐπιφάνειας (ΑΙ).

Ὁ ὑπολογισμὸς τῆς ἐπιφάνειας τῆς κυρτότητας ἔγινε μὲ πλανιμέτρηση. Δεξιὸς καθετηριασμὸς μὲ Swan-Ganz καθετήρα ἔγινε ἀπὸ τὴ δεξιὰ μεσοβασιλικὴ φλέβα καὶ οἱ πιέσεις τοῦ δεξιοῦ κόλπου, δεξιᾶς κοιλίας καὶ πνευμονικῆς ἀρτηρίας καταγράφηκαν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οἱ ἀσθενεῖς διαιρέθηκαν σὲ δύο ὁμάδες ἀνάλογα μὲ τὸ μέγεθος τῆς πνευμονικῆς ἀρτηριακῆς πίεσης. Στὴ μία ὁμάδα μὲ ὑψηλὴ μέση πνευμονικὴ ἀρτηριακὴ πίεση (ΠΑΠμ>18 mmHg) ἀνῆκαν 12 ἀσθενεῖς, ἐνῶ στὴ δεύτερη ὁμάδα μὲ ΠΑΠμ<18 mmHg ἀνῆκαν 8 ἀσθενεῖς (Πίνακας 1). Ὁ λόγος Ο/1 καὶ ὁ ΑΙ σὲ ἀσθενεῖς μὲ ΠΑΠμ>18 mmHg ἦταν >1, ἐνῶ σὲ ἀσθενεῖς μὲ ΠΑΠμ<18 mmHg καὶ σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα ἦταν <1 (Πίνακας 2). Ἂν καὶ ὑπῆρχαν μεμονωμένοι ἀσθενεῖς μὲ ΠΑΠμ>18 mmHg, ποὺ παρουσίαζαν Ο/1 καὶ ΑΙ<1, ἐντούτοις ὁ διαχωρισμὸς τῶν ἀσθενῶν μὲ ὑψηλὴ ἢ χαμηλὴ ΠΑΠμ, στηριζόμενος στὶς παραμέτρους τοῦ ΚΔΚ, ἦταν στατιστικὰ σημαντικὸς (Fisher's Test 1% καὶ 5% ἀνάλογα). Δὲν βρέθηκε διαφορὰ στὴ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Ἀριθμὸς ἀσθενῶν ποὺ ἐξετάσθηκαν

12	(ΠΑΠμ>18mmHg)
8	(ΠΑΠμ<18mmHg)
10	(ἄτομα φυσιολογικά)

ΠΑΠμ = μέση πνευμονικὴ ἀρτηριακὴ πίεση.

διάρκεια τῆς θετικῆς κυρτότητας μεταξὺ ἀσθενῶν μὲ ὑψηλὴ καὶ χαμηλὴ ΠΑΠμ. Τὸ κῦμα «α» πρὸ τῆς κύριας καμπύλης δὲν διέφερε μεταξὺ τῶν ἀτόμων μὲ ὑψηλὴ ΠΑΠμ καὶ τῶν ἀτόμων μὲ χαμηλὴ ΠΑΠμ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Παράμετροι κορυφογραφήματος δεξιᾶς κοιλίας σὲ συνάρτηση μὲ τὸ μέγεθος τῆς πνευμονικῆς πίεσης

	mPAP	mm Hg
	>18	<18
O/I	>1	<1
AI	>1	<1

O/I: Λόγος τῆς θετικῆς πρὸς τὴν ἀρνητικὴ κυρτότητα.
AI: Λόγος τῆς θετικῆς πρὸς τὴν ἀρνητικὴ ἐπιφάνεια.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ἡ κλινικὴ σημασία τῆς καταγραφῆς τοῦ ΚΔΚ ἔχει ἀποδειχτεῖ ἀπὸ πολλοὺς ἐρευνητὲς (Harrison, 1959, Snellen καὶ Hartman, 1961, Kesteloot, 1963).

Σὲ ἀντίθεση μὲ τὸ κορυφογράφημα τῆς ἀριστερῆς κοιλίας ποὺ μπορεῖ νὰ καταγραφεῖ σὲ ὅλα σχεδὸν τὰ φυσιολογικὰ ἄτομα, τὸ ΚΔΚ εἶναι δύσκολο νὰ καταγραφεῖ ἀριστερὰ τοῦ στέρνου στὰ φυσιολογικὰ ἄτομα. Στὶς περιπτώσεις δὲ ποὺ καταγράφεται, εἶναι ἀμφίβολο ἐὰν ἡ καταγραφὴ ἀφορᾶ τὸ ΚΔΚ ἢ τὴ μετάδοση τῆς ὥσης τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας πρὸς τὴν παραστερνικὴ χώρα (Craige καὶ Schmidt, 1965).

Χρησιμοποιήσαμε τὴν ὑποξιφοειδικὴ μέθοδο, γιὰ πιὸ ἀξιόπιστη καταγραφὴ τοῦ ΚΔΚ. Ἐπειδὴ τὸ ἠλεκτροκαρδιογράφημα ἀπὸ τὴν ὑποξιφοειδικὴ θέση ἦταν δεξιοῦ κοιλιακοῦ τύπου, πιστεύουμε ὅτι ἡ καμπύλη ποὺ καταγραφόταν, ἀνῆκε στὴ δεξιὰ κοιλία, γνώμη μὲ τὴν ὁποία συμφωνοῦν καὶ ἄλλοι

ἐρευνητὲς (Hartman, 1964). Ἀπὸ τὶς τρεῖς παραμέτρους ποὺ μετρήσαμε ὁ λόγος Ο/1 καὶ ὁ δείχτης ἐπιφανείας, ἀποδείχτηκαν χρήσιμοι γιὰ τὴν ἀνίχνευση ἀσθενῶν μὲ ὑψηλὴ πνευμονικὴ πίεση. Αὐτὸ φαίνεται ἀπὸ τὴν παρούσα ἐργασία καθὼς καὶ ἀπὸ προηγούμενη, ὅπου μελετήθηκαν λιγώτερα ἄτομα (Louridas, Patakas, Galanis, Kakoura, Angomachelelis, Stavropoulos, 1981).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ἡ παρούσα ἐργασία δείχνει ὅτι ἡ καταγραφὴ τοῦ ΚΔΚ ἀπὸ τὸ ἐπιγάστριο εἶναι ἀξιόπιστη μέθοδος γιὰ τὴν ἐκτίμηση τῆς βαρύτητας τῆς πνευμονικῆς καρδίας. Ἡ ἀξιοπιστία της ἐνισχύεται ἀπὸ τὴν ἱκανότητα τῆς μεθόδου νὰ καταγράφει τὸ ΚΔΚ καὶ σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 71-81, 1982

From the 1st Surgical Clinic
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor D. Lazarides

MALIGNANT MELANOMA OF THE ANORECTUM
(REMARKS ON 3 OPERATED PATIENTS AND REVIEW OF THE LITERATURE)

by

NICK B. NATSIKAS, CH. SEMOGLOU, D. BETSIS, G. KARKAVEIAS and D. LAZARIDES

ABSTRACT

Anorectal melanoma is a rare condition. The total number of the reported cases is refered to be 250. Three additional cases are reported in the present paper and on this occasion a review of the literature is undertaken. According to the given data, the anorectal melanoma must be considered as an extremely malignant lesion which macroscopically can imitate a benign lesion and therefore may be easily overlooked.

The surgical treatment is the recommended method, although the results are unpredictable.

INTRODUCTION

Malignant anorectal melanoma (MAM) is a rare condition; it is mentioned (Quan, 1978) that the total reported cases are about 250 and that it represents about 1,5 per cent of all melanomas, being third in the incidence after skin and eye melanoma (Hambrick et al., 1974). It comprises about 1 per cent of all mallignances in this area (Morson and Volkstädt, 1963). Several authors have published papers on a small number of patients (Quan et al., 1959, Pack and Oropeza, 1967, Chiu et al., 1980). Although MAM was described as early as 1857 by Moore much still remains unknown about its cause and prognosis. Unlike malignant melanoma of the skin, which is more easily discernible to the patient and subsequent early treatment more probable, MAM occuring in an obscure area, such

as the anorectum, remains undertected until it causes symptoms; but as this time the tumor is advanced according to the histologic «level of invasion» and thickness of the lesion with poor prognosis as a result (Smith, 1977).

The purpose of this study is to state our experience with 3 cases of MAM and to point out some remarks based on this limited experience and on the available literature.

REPORT OF CASES

Since 1970 three patients with MAM were identified among a total of 118 patients with malignant tumors of the anorectum. Two of them were male and the third female. They all presented the symptoms of anal bleeding associated with the sensation of a foreign body. Severe pain during defecation was experienced by the female patient.

Case 1

A man aged 72 was admitted in June 1973 with a five month history

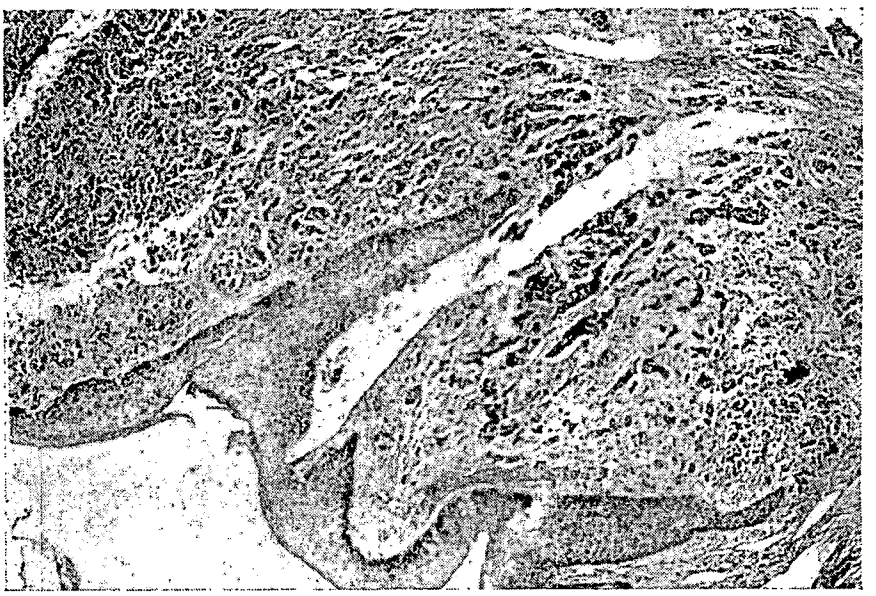


Fig. 1. Case 1. Histological picture of the tumour. The cellularity of the growth and its extension up to the epithelium is apparent (H.E.×25).

Εικ. 1. Περίπτωση 1. Ἱστολογικὴ εἰκόνα τοῦ νεοπλάσματος. Ἔκδηλη εἶναι ἡ κυτταρο-βρίθεια καὶ ἡ ἔκταση τῆς νεοπλασματικῆς βλάστησης μέχρι τὸ ἐπιθήλιο (H.E. ×25).

of anal bleeding and a two month history of a mass prodruding from the anus, which was considered to be thrombosed hemorrhoids. The patient also experienced the sensation of a foreign body in this area. Physical examination revealed a polypoid deeply pigmented tumor arising from the left lateral wall of the anal canal and prodruding through it. There were not palpable inguinal or retrorectal lymph nodes. The diagnosis of MAM was established by biopsy (Figs 1, 2) and the proposed abdominoperineal resection was not accepted by the patient. Thus, the therapeutic effort was confined to a wide local excision of the tumor, the dimensions of which after removal were 5,5×2×5 cm. Adjuvant therapy was not applied and the patient was discharged from the hospital two weeks later. He was presented again after 16 months with melaninuria associated with palpable masses on the liver as well as with involved inguinal glands. He died within a month i.e., 18 months after operation.

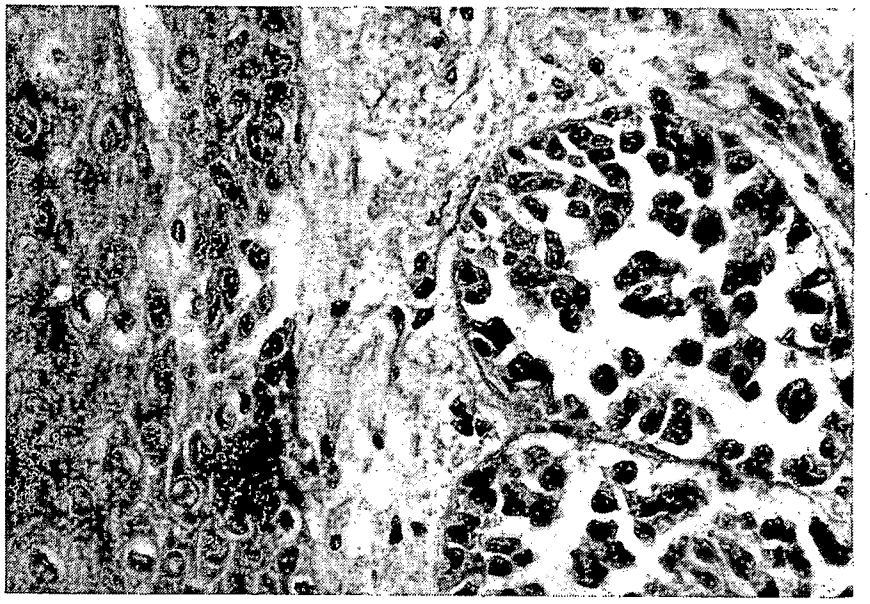


Fig. 2. Case 1. Higher magnification of the fig. 1, in which the typical structure with the characteristic melanotic cells and their arrangement is demonstrated (H.E.×250).

Εἰκ. 2. Περίπτωση 1. Μεγαλύτερη μεγένθυση τῆς προηγουμένης εἰκόνος ὅπου καταδεικνύεται ἡ τυπικὴ ὑφὴ τοῦ νεοπλάσματος μὲ τὰ χαρακτηριστικὰ μελανινοκύτταρα καὶ τὴν χαρακτηριστικὴ διάταξή τους (H.E.×250).

Case 2

A woman aged 62 was admitted urgently in April 1976 because of severe perianal pain which became worse during defecation. She had a six-month history of rectal bleeding and a three-month history of a small mass prodruding from the rectum that caused pain on walking. Physical examination revealed a slightly pigmented tumor on the posterior wall of the anal canal associated with hard palpable inguinal glands. There was a deep ulceration in the base of the tumor involving the perianal skin and the anal sphincter, thus resulting in partial incontince. Histology of speciment taken from both the tumor and the ulceration, revealed malignant melanoma (Figs 3, 4). An abdominoperineal ex-

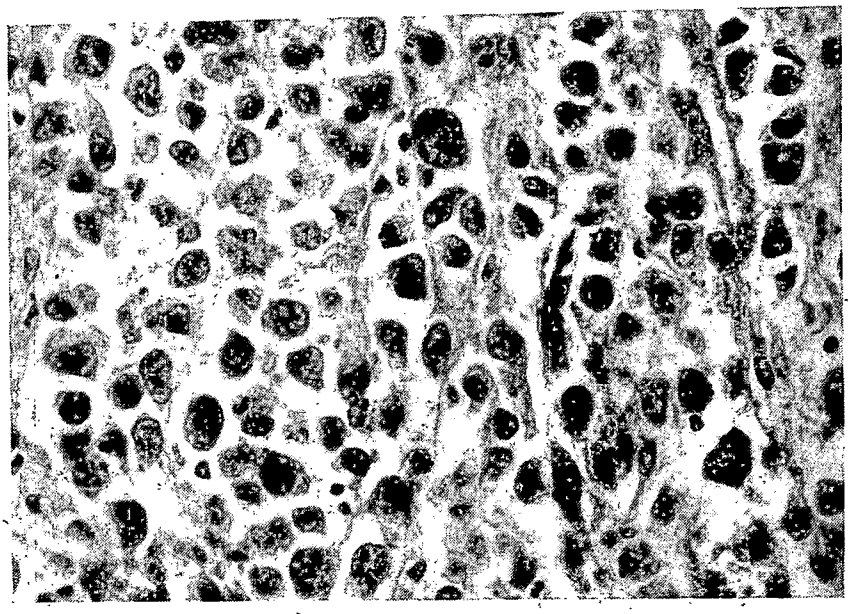


Fig. 3. Case 2. Histological structure of the tumour consisting of atypical melanotic cells with striking cellular and nuclear pleomorphism (H.E. × *250).*

Εἰκ. 3. Περίπτωση 2. Ἱστολογικὴ ὑφὴ τοῦ νεοπλάσματος ποὺ συνίσταται ἀπὸ ἄτυπα μελανινοκύτταρα μὲ ἔκδηλη κυτταρικὴ καὶ πυρηνικὴ πολυμορφία (H.E. × *250).*

cision with bilateral groin dissection was decided, but the operation was confined to sigmoidostomy because of generalized disease found at laparotomy. She died three months later.

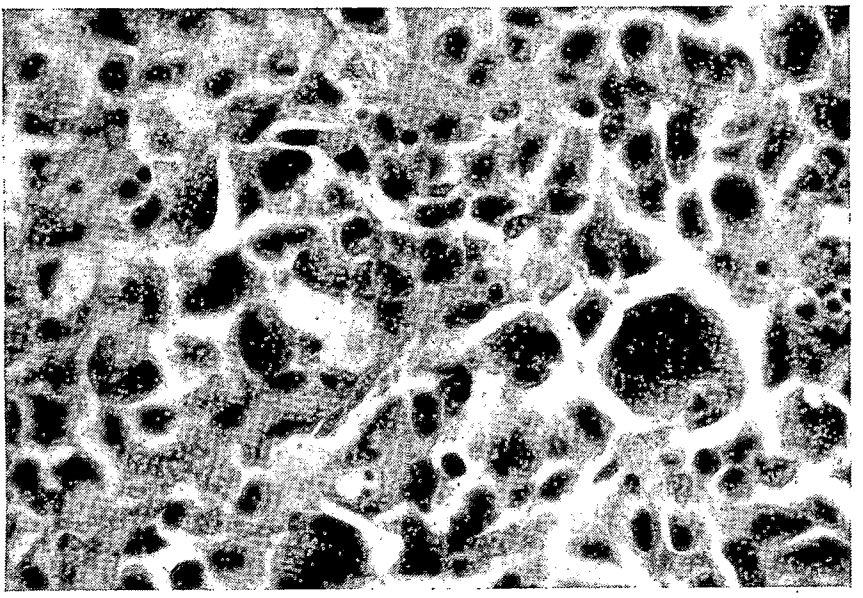


Fig. 4. Case 2. Higher magnification of the same tumor showing extremely atypical melanotic cells with some giant cellular forms (E.H. × 400).

Εἰκ. 4. Περίπτωση 2. Μεγαλύτερη μεγέθυνση τοῦ αὐτοῦ νεοπλάσματος μὲ ἰδιαίτερα ἄτυπα μελανινοκύτταρα καὶ παρουσία γιγαντοκυττάρων (Η.Ε. × 400).

Case 3

A man aged 75 was admitted in January 1981 with a six months history of an abnormal mass sensation in the rectum associated with occasional rectal bleeding, which was attributed to hemorrhoids. Physical examination revealed that the relevant clinical findings were limited to the lower rectum; a deeply pigmented egg-sized tumor was found in the lower rectal ampula at a distance of 5 cm from the anal ring, located at the left lateral rectal wall (Fig. 5). There were no palpable inguinal glands and the tumor was found by biopsy to be malignant melanoma (Figs 6, 7). An abdominoperineal procedure was decided but multiple liver metastases were found at laparotomy. In view of the widespread disease, no radical surgical procedure was considered and the operation was confined to a transanal local excision of the primary tumor to prevent at least obstruction. Adjuvant chemotherapy with DTIC was given to the patient but local recurrence was discovered three months later associated with inguinal nodes involvement. The patient died of generalized disease 5 months after local excision of the primary tumor.



Fig. 5. Case 3. Gross appearence of malignant anorectal melanoma arising from the lower rectal ampula and involving the anorectal ring.

Εἰκ. 5. Περίπτωση 3. Μακροσκοπικὴ εἰκόνα κακοήθους μελανώματος τῆς κατωτέρας ὀρθικῆς ληκύθου ἐπεκτεινομένου εἰς τὸ ὀρθοπρωκτικὸ δακτύλιο.

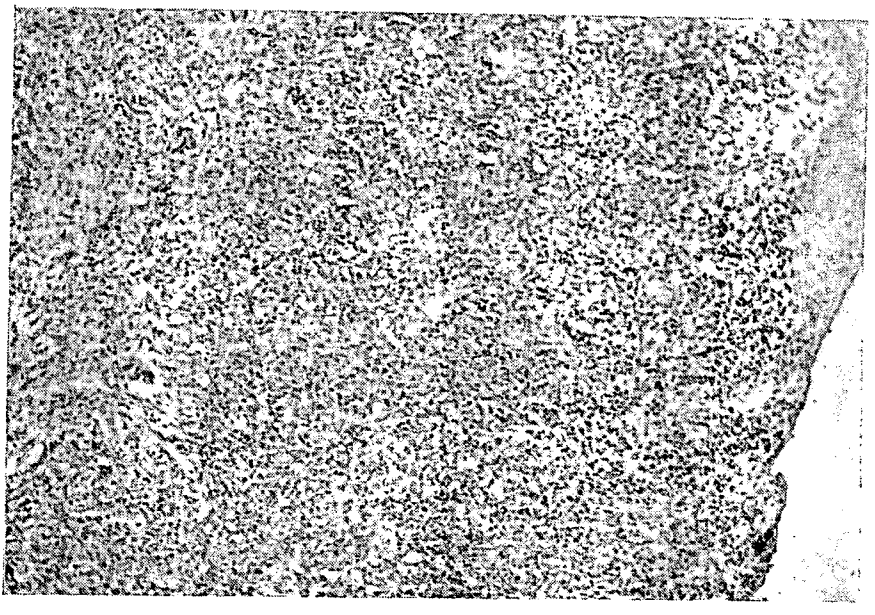


Fig. 6. Case 3. Histological picture of the tumour extending up to the covering epithelium, showing a striking cellularity (H.E. × 65).

Εἰκ. 6. Περίπτωση 3. Ἱστολογικὴ εἰκόνα τοῦ νεοπλάσματος ποὺ ἐπεκτείνεται μέχρι τὸ καλυπτήριο ἐπιθήλιο καὶ δείχνει ἔντονη κυτταροβρίθεια (H.E. × 65).

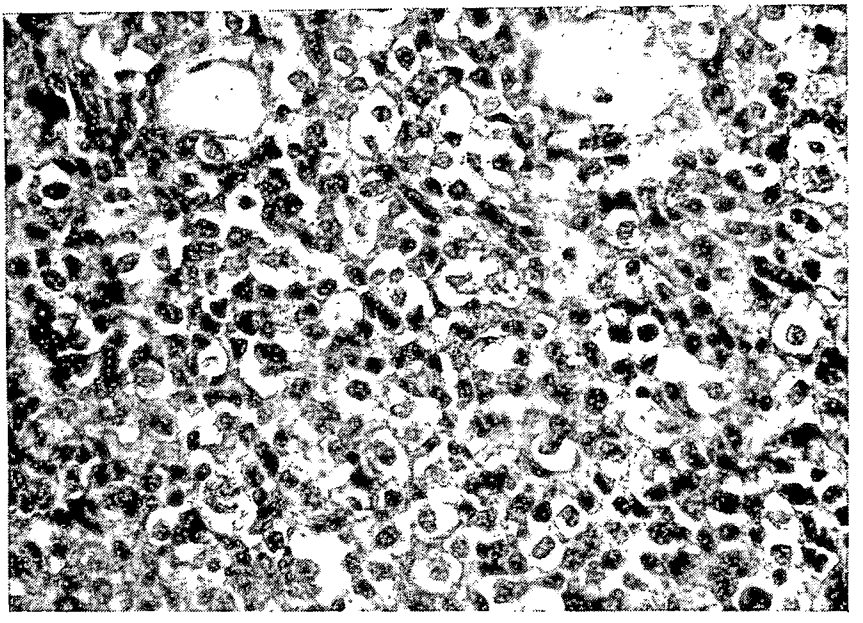


Fig. 7. Case 3. Higher magnification of the fig. 5 in which the above atypical melanotic cells are well recognisable (H.E. × 250).

Εἰκ. 7. Περίπτωση 3. Μεγαλύτερη μεγέθυνση τῆς εἰκόνας 5 στὴν ὁποία ἀναγνωρίζονται τὰ ἄτυπα μελανοκύτταρα (H.E. × 250).

DISCUSSION

MAM is the most disouraging malignancy of the anorectal area because of its rapid spread and poor prognosis following surgical treatment (Pack and Oropeza, 1967, Quan, 1978). Unlike malignant melanomas of the skin, which are easily discernible to the patient and subsequent earlier treatment, MAM, occuring in an obscure area such as the anorectum, remains undetected until it causes symptoms, but at this time the tumor is advanced and the prognosis is poor (Quan, 1978, Georgoulis et al., 1980). This observation, being widely accepted, is in accordance with our bitter experience, although it is pointed out that the délay in diagnosis and treatment in our patients, was not only due to the time lost until manifestation, but to the misinterpretation of the lesion which was falsely considered as thrombosed hemorrhoids. MAM accounts for about 1-3 per cent of all melanomas (Morson and Volkstädt, 1963, Quan, 1978), being superseded only by the skin and eye melanoma (Mason and Helwing, 1966, Hambrick et al., 1974). Its in-

cidence is limited at about 10 per cent of all malignancies and at about 10 per cent of the squamous-cells carcinomas in this area (Quan et al., 1959, Morson and Volkstädt, 1963). From a total of 118 tumors of the anorectum since 1970, we have had 3 MAM, i.e. 2,5 per cent which is significantly higher from the world wide given data, and it might be explained as being occasional. A small consolation is the rarity of this tumor, since only a small number of series and isolated cases have been published, comprising less than 250 total cases in the medical literature.

Many theories have been expressed to explain the primary occurence of MAM; such as that MAM represents metastases from an undetected primary melanoma elsewhere (Das Gupta and Brasfield, 1964), or that it arises from the squamous cells of the anal mucosa, especially those of the dentate line, and subsequently spreads up to the rectum (Chiu, 1980). Some writters tend to accept that malignant melanomas of the rectum represend primary tumors (Alexander and Cone, 1977) but they do not offer a convincing explanation concerning the origin of this Kind of tumors, in an area where experimental-transplant data have shown that only cells from neural crest are able to immigrate elsewhere in the body and produce melanine (Mikal, 1962). Others believe that MAM is the true result of metaplasia or heteroplasia (Delaney et al., 1954, Morson, and Volkstädt, 1963).

Mean age of our patients was the 70th year, significantly higher from that of 55 years of the medical literature. All three patients belonged to the fair complex type. There is evidence that malignant melanoma occurs selectively in the skin and in the anorectum of this type of people (Pack and Oropeza, 1967). The symptoms are related to the size of the tumor. The sensation of a foreign body is reported to be the most common symptom in the majority of patients because of the tumor's appearance near the anoderm and it is followed by minor bleeding, steady or recurrent, which resembles that of hemorrhoids. This is the reason why MAM is easily attributed to hemorrhoids (Quan, 1978), as it happened with all our patients. Pain is not prominent and change of bowel habits very rare. A pigmented tumor, resembling thrombosed hemorrhoid or a rectal polyp as well as involved groins, are usually found by physical examination. The appearance of the tumor depends on its age: it starts as a small flat, benign-looking mass becoming by the time a bigger ulcerating deeply pigmented tumor, associated with symptoms of generalized disease such as loss of wheigt, weakness and melanuria MAM is highly invasive tumors spreading up very early through the blood stream, through the lymphatics to the

regional lymph nodes, i.e. to the inguinal nodes via the lymphatics draining the area below the dentate line, to the lymph nodes of the lateral pelvic wall, via the lymphatics accompanying the middle hemorrhoidal vessels, and to the superior hemorrhoidal nodes via the lymphatics accompanying the superior hemorrhoidal vessels (Anderson, 1967). The most recommended way to treat MAM is surgery, which has evolved from local resection followed by radiation in 1930, to a more aggressive form such as abdominoperineal resection. There have been reported isolated cases with long-term survival after local resection of MAM, but closer observation of these cases revealed that these tumors were very small unsuspected nodules discovered only after the examination of tissues removed at hemorrhoidectomy (Grodsky, 1967).

The few satisfying results obtained from the Memorial Hospital of New York (Quan, 1978) after more than 50 years of experience and from the Mayo Clinic (Chiu et al., 1980) during a period of 57 years, were due to radical surgery. Prophylactic groin dissection was found to be disappointing in the early 1950's (Deddish, 1951) because it was considered to worsen the prognosis, but unhappy cases with advanced disease associated with involvement of the groins were taken as an example. Recent experience suggests that radical surgical resection together with prophylactic groin dissection is the most appropriate treatment of these tumors, although the results have been rather disappointing. From a sample of 30 patients, with 40 days as mean duration of symptoms till operation, who had undergone a radical procedure at Mayo Clinic only 40 survived more that 2 years, i.e. 13 per cent, and the mean time of survival for the remaining 26 was 12.8 months (Chiu et al., 1980). Two of our patients were preoperatively considered to show locally confined disease and suitable for radical resection. The abdominoperineal procedure was rejected by our first patient and was found to be useless in our third patient because of liver metastases found at laparotomy. Recent available data suggest that most patients having been treated for «cure» are subjected to recurrence which is fatal within a period of two years, and that no patient manifests a recurrence after two years (Chiu et al., 1980). Our first patient did not present local recurrence but he died from the disease 17 months after local resection of tumor and the third patient manifested local recurrence associated with groin involvement 3 months after local resection of the primary tumor. It may be assumed that the survival of the MAM is not related to the duration of symptoms but to the condition of tumor at the time of surgery. The big size of MAM and the absence of classic dermatologic

layers in the anorectum make Clark's classification useless in predicting the prognosis. Duke's classification seems to be more revealing: the overall 5-year survival rate at Mayo Clinic is about 10 per cent, but in early-stage tumors without metastases, treatment for «cure» improves it to 20-30 per cent (Chiu et al., 1980). The mean survival rate for all MAM seems not to be higher that 12-16 months (Quinn and Selah, 1973).

Adjuvant chemotherapy or the administration of immunological stimulating agents, such as BGC, are in clinical trial for the melanomas of the skin. There is not yet any evidence of beneficial effect of chemotherapy and of immunotherapy till now, except of a relative encouragement to continue the effort with DTIC (Luce et al., 1970).

CONCLUSION

The above data suggest that anorectal malignant melanoma is a relatively rare but highly malignant tumor. Its existence should arouse suspicions because it is easily confused with benign lesions of the area. Treatment has had rather little effect on prognosis. However, radical surgical resection of the locally confined primary tumor should be carried out in hope of obtaining either the rare cure or of preventing the later obstruction, and it may be associated with bilateral groin dissectin. The curative value of the treatment is unpredictable even after radical resection is applied for cure. Radiotherapy is of no use and no beneficial effect of chemotherapy has been reported in the treatment of malignant anorectal melanoma.

REFERENCES

Aderson, W. (1967): Boyd's Pathology for the surgeon. Ed. 8, Philadelphia. W. B. Saunders, pp. 842.

Alexander, R. M., Cone, L. A. (1973): Malignant melanoma of the rectal ampula: report of a case and review of the literature Dis. Colon Reutum, 20:53.

Chiu, Y. S., Unni, K. K., Beart, R. W. (1980): Malignant melanoma of the anorectum. Dis. Colon Rectum, 22:122.

Das Gupta, T. K., Brasfield, R. D. (1964): Metastatic melanoma of the gastointestinal tract. Arch. Surg. 88:969.

Deddish, M. K. (1951): Abdominopelvic Lymph-node dissection in cancer of the rectum and distal colon. Cancer, 4:1364.

Delaney, L. T., Scudamore, H. H., Waugh, J. K. (1954): Malignant Melanoma of the rectum: report of case. Proc. Staff. Meet Mayo Clin. 29:416.

Georgoulis, B., Giamalakis, Ch., Christophylidis, Ch., Viglas, I., Christophidis, Ch. Anagnostou, G. (1980): Malignant melanoma of the rectum and the anorectal tube (report of 3 cases). Proceeding of the II Panhellenic Surgical Congress. Vol. XI 1229-236.

Grodsky, L. (1967): Unsuspected anal cancer discovered after minor anorectal surgery. Dis. Colon Rectum. 10:471-77.

Hanbrick, E., Abcarian, H., Smith, D. et al. (1974): Malignant melanoma of the rectum in a Negro man: Report of a case and review of the Literature. Dis. Colon Rectum. 17:360.

Luce, J. K., Thurman, W. G., Isaacs, B. L. et al. (1970): Clinical trials with the antitumor agent 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno) imizole-4-carboxamide (NSC-45388 Cancer Chemother. Rep. 54:119).

Mason, J. K., Helwig, E. B. (1966): Anorectal melanoma. Cancer 19:39.

Mokal, S. (1962): Malignant melanoma of the anus and rectum. Am. J. Surg. 103: 191.

Morson, B. C., Volkstadt, H. (1963): Malignant melanoma of the anal canal. J. Clin. Pathol. 16:126.

Moore, W. D. (1857): Recturrent melanosis of the rectum, after previous removal from the verge of the anus, in a man aged sixty-five. Lancet 1:290.

Pack, G. T., Oropeza, R. (1963): A comparative study of melanoma and epidermoid carcinoma of the anal canal: A review of 20 melanomas and 29 epidermoid carcinomas (1930 to 1965). Dis. Colon Rectum 10:161.

Quan, S. H., White, J. E., Deddish M. R. (1959): Malignant melanoma of the anorectum. Dis. Colon Rectum 2:275.

Quan, S. H. (1978): Anal and para-abal tumors. Surg. Clin. North Amer. 58:591.

Quinn, D., Selah, C. (1973): Malignant melanoma in a Negro: report of a case and review of the literature Dis. Colon Rectum 20:627.

Smith, L. S. (1977): Early detection and diagnosis of malignant melanoma pathology. Postgraduate course 10:123-125, Amer. College of Surgeons pp. 123, 125.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 82-88, 1982

Ἀπὸ τὴν Α' Χειρουργικὴ Κλινικὴ
Διευθυντής: Καθηγητὴς Δ. Λαζαρίδης

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΟΣ

(ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΕΠΙ 3 ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ)

Ὑπὸ

Ν. ΝΑΤΣΙΚΑ, Χ. ΣΕΜΟΓΛΟΥ, Δ. ΜΠΕΤΣΗ, Γ. ΚΑΡΚΑΒΕΛΑ καὶ Δ. ΛΑΖΑΡΙΔΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τὸ κακόηθες μελάνωμα τοῦ ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος εἶναι σπάνιο. Ὁ συνολικὸς ἀριθμὸς τῶν περιπτώσεων ποὺ ἔχουν ἀνακοινωθεῖ διεθνῶς ἀνέρχονται στὶς 250. Στὴν παρούσα ἐργασία περιγράφονται τρεῖς ἐπὶ πλέον περιπτώσεις καὶ μὲ αὐτὴν τὴν εὐκαιρία γίνεται μία ἀνασκόπηση τῆς βιβλιογραφίας. Σὰν συμπέρασμα προκύπτει ὅτι τὸ κακόηθες μελάνωμα τοῦ ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος πρέπει νὰ θεωρεῖται σὰν ἕνα ἐξαιρετικὰ κακόηθες νεόπλασμα τὸ ὁποῖο μακροσκοπικὰ δυνατὸν νὰ μιμεῖται μία καλοήθη ἐξεργασία καὶ ἔτσι εὔκολα νὰ διαγνωσθεῖ λανθασμένα.

Ἡ χειρουργικὴ θεραπεία εἶναι ἡ μέθοδος ποὺ συνιστᾶται ἂν καὶ τὰ ἀποτελέσματα δὲν εἶναι δυνατὸν νὰ προβλεφθοῦν.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τὸ κακόηθες μελάνωμα τοῦ ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος (ΚΜΟ) εἶναι σπάνιο· ἀναφέρεται (Quan, 1978) ὅτι ὁ συνολικὸς ἀριθμὸς τῶν περιπτώσεων ποὺ ἔχουν ἀνακοινωθεῖ εἶναι περὶ τὶς 250. Ἀποτελεῖ ποσοστὸ 1,5% ὅλων τῶν μελανωμάτων καὶ ἔρχεται τρίτο σὲ συχνότητα μετὰ τὸ μελάνωμα τοῦ ὀφθαλμοῦ (Hambrick καὶ συν., 1974). Κατέχει ποσοστὸ μικρότερο τοῦ 1% ἀπὸ ὅλα τὰ κακοήθη νεοπλάσματα τῆς περιοχῆς (Morson καὶ Volvstadt, 1963). Πολλοὶ συγγραφεῖς ἔχουν δημοσιεύσει σειρὲς ἀπὸ μικρὸ ἀριθμὸ ἀσθενῶν, μολονότι δὲ τὸ κακόηθες αὐτὸ μελάνωμα ἔχει περιγραφεῖ τὸν παρελθόντα

αἰώνα (Moore, 1857), ὀλίγα εἶναι γνωστὰ γιὰ τὴν αἰτιολογία καὶ τὴν πρόγνωσή του.

Ἀντίθετα ἀπὸ τὸ κακόηθες μελάνωμα τοῦ δέρματος, στὸ ὁποῖο ἐπισύρεται ἡ προσοχὴ τοῦ ἀσθενοῦς καὶ ἐνωρὶς ἀναλαμβάνεται ἡ θεραπεία, τὸ κακόηθες μελάνωμα ποὺ ἀναπτύσσεται σὲ δυσπρόσιτη περιοχή, ὅπως ὁ ὀρθοπρωκτικὸς σωλήν, παραμένει συνήθως ἀδιάγνωστο μέχρι ποὺ νὰ προκαλέσει συμπτώματα, ὁπότε, ὅμως, σύμφωνα μὲ τὰ ἱστολογικὰ κριτήρια διηθήσεως καὶ πάχους τῆς ἐξεργασίας, εἶναι προχωρημένο καὶ κακῆς προγνώσεως (Smith, 1977).

Σκοπὸς τῆς παρούσης ἐργασίας εἶναι ἡ ἔκθεση τῆς ἐμπειρίας μας σὲ τρεῖς περιπτώσεις κακοήθους μελανώματος τοῦ ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος μὲ τὴν ὑπογράμμιση μερικῶν παρατηρήσεων ἀπὸ τὴν περιωρισμένη αὐτὴ ἐμπειρία καὶ τὴν ἀναδίφηση τῆς προσιτῆς βιβλιογραφίας.

ΗΜΕΤΕΡΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Κατὰ τὴν περίοδον 1970-1981, 118 ἀσθενεῖς μὲ κακοήθεις ὄγκους τοῦ ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος ἐχειρουργήθησαν εἰς τὴν Α, Χειρουργικὴ κλινικὴ τοῦ Α.Π.Θ., ἀπὸ τοὺς ὁποίους 3 (2,5%) εἶχαν κακόηθες μελάνωμα.

Περίπτωση 1η:

Ἄνδρας ἡλικίας 76 ἐτῶν εἰσάγεται στὴν κλινικὴ τὸν Ἰούνιο τοῦ 1973 γιὰ αἱμορραγίες ἀπὸ τὸ ὀρθὸ ἐπαναλαμβανόμενες ἀπὸ πενταμήνου καὶ γιὰ μία σαρκώδη μάζα προβάλλουσα ἀπὸ τὸν πρωκτικὸ δακτύλιο, ἀπὸ διμήνου. Ἡ μάζα ἀπεδόθη σὲ θρομβωθεῖσα αἱμορροΐδα, στὴν ὁποία εἶχε ἀποδοθεῖ, ἄλλωστε, καὶ ἡ αἱμορραγία. Ὁ ἀσθενὴς εἶχε ἐπὶ πλέον αἴσθημα ξένου σώματος στὸν πρωκτικὸ σωλήνα καὶ ἀνῆκε στὸν «ἀνοικτόχρωμο» τύπο. Ἡ κλινικὴ ἐξέταση δὲν ἀπεκάλυψε παθολογικὴ χροιὰ τοῦ δέρματος ἢ τῶν βλεννογόνων.

Κατὰ τὴν ἐξέταση τοῦ πρωκτοῦ παρετηρήθη ὄγκος πολυποειδὴς βαθυχρωματικός, ἐξηλκωμένος στὴν κορυφή του, καταλαμβάνων τὸ ἀριστερὸ πλάγιο τοῦ πρωκτικοῦ σωλῆνος καὶ προβάλλων ἐκ τοῦ δακτυλίου σὲ μῆκος 3 cm. Οἱ βουβωνικοὶ καὶ οἱ ὀπισθοορθικοὶ λεμφαδένες δὲν ἦσαν διογκωμένοι, ἡ δὲ βιοψία ληφθεῖσα ἀπὸ τὴν ἐξέλκωση τοῦ ὄγκου, ἔδειξε κακόηθες μελάνωμα (Εἰκ. 1,2). Ὁ ἀσθενὴς καὶ οἱ συγγενεῖς του ἀρνήθηκαν τὴν προταθεῖσα κοιλιοπερινεϊκὴ ἐκτομή του καὶ ὡς ἐκ τούτου ἡ ἐγχειρητικὴ προσπάθεια περιορίσθηκε σὲ εὐρεῖα τοπικὴ ἐκτομὴ τοῦ ὄγκου, ὁ ὁποῖος, μετὰ τὴν ἀφαίρεσή του, εἶχε διαστάσεις 5,5Χ2Χ5 cm. Δὲν ἐγένετο συμπληρωματικὴ θεραπεία καὶ ἡ ἐπούλωση τοῦ πρωκτικοῦ τραύματος ἐξελήχθηκε καλῶς. Μετὰ ἀπὸ παρέλευση 16 μηνῶν ὁ ἀσθενὴς ἐμφάνισε μελανινουρία καὶ διογκωμένο ἦπαρ μὲ

ἀνώμαλη, ὑβώδη ἐπιφάνεια, ἀπεβίωσε δὲ μετὰ ἕνα μῆνα, ἤτοι 17 μῆνες, ἀπὸ τὴν ἐγχείρηση.

Περίπτωσις 2α:

Γυναῖκα ἡλικίας 63 ἐτῶν, εἰσήχθη ἐπειγόντως στὴν κλινικὴ τὸν Ἀπρίλιο τοῦ 1976 λόγω ἐντόνου πρωκτικοῦ ἄλγους μετὰ μερικῆς ἀκρατείας τοῦ πρωκτικοῦ δακτυλίου στὰ ἀέρια καὶ ἀσχηματίστων κοπράνων. Ἡ ἀσθενὴς εἶχε βλεννοαιματηρὲς κενώσεις ἀπὸ ἑξαμήνου, οἱ ὁποῖες ἀπεδόθησαν σὲ αἱμορροΐδες. Εἶναι ἄτομο ἀρτίας σωματικῆς διαπλάσεως καὶ ἀνήκει στὸν ἀνοιχτόχρωμο τύπο. Κατὰ τὴν κλινικὴν ἐξέταση ἀποκαλύφθηκε ἀμφοτερόπλευρη διόγκωση τῶν βουβωνικῶν λεμφαδένων καὶ μελαγχρωματικὸς ὄγκος, ὁ ὁποῖος ἐξορμᾶτο ἀπὸ τὸ ὀπίσθιο τοίχωμα τοῦ πρωκτικοῦ σωλῆνος, προέβαλε πρὸς τὰ ἔξω καὶ αἱμορραγοῦσε. Κατὰ τὴν βάση τοῦ ὄγκου ὑπῆρχε ἐξέλκωση ποὺ ἐπεκτείνετο καὶ εἰς τὸ δέρμα τῆς ὀπισθίας περιπρωκτικῆς περιοχῆς. Ἡ ἱστολογικὴ ἐξέταση ἱστοτεμαχίου ἐκ τοῦ ὄγκου καὶ ἑνὸς βουβωνικοῦ ἀδένος ἀπεκάλυψε κακόηθες μελάνωμα (Εἰκ. 3,4). Ἡ ἀσθενής, μὲ τὴν πρόθεση κοιλιοπερινεϊκῆς ἐκτομῆς καὶ βουβωνικῆς λεμφαδενεκτομῆς, ὑπεβλήθη σὲ λαπαρατομία, κατὰ τὴν ὁποία διαπιστώθηκαν αἱματογενεῖς (ἡπατικαὶ) καὶ λεμφογενεῖς (μεσεντέριοι προαρτικοὶ ἀδένες) μεταστάσεις. Ἡ χειρουργικὴ προσπάθεια περιορίσθηκε σὲ σιγμοειδοστομία γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τῆς μερικῆς ἀκρατείας τῶν κοπράνων, χωρὶς ἄλλη συμπληρωματικὴ θεραπεία. Ἡ ἀσθενὴς ἀπεβίωσε τρεῖς μῆνες ἀργότερα.

Περίπτωση 3η:

Ἄνδρας ἡλικίας 75 ἐτῶν, εἰσήχθη στὴν κλινικὴ τὸν Ἰανουάριο τοῦ 1981 γιὰ αἱμορραγία ἀπὸ τὸ ὀρθὸ ἀπὸ ἑξαμήνου. Ἡ αἱμορραγία εἶχε ἀποδοθεῖ σὲ αἱμορροΐδες καὶ ἀντιμετωπίσθηκε ἀναλόγως. Ἦταν ἄτομο ἀρτίας σωματικῆς διαπλάσεως ἀνῆκον στὸν ἀνοικτόχρωμο τῦπο. Στὴν κλινικὴ ἐξέταση ἀνευρέθη αἱμορραγῶν μελαγχρωματικὸς ὄγκος (Εἰκ. 5), μεγέθους ὠοῦ, ὁ ὁποῖος εὑρίσκετο στὸ κατώτερο τμῆμα τῆς ὀρθικῆς ληκύθου, σὲ ἀπόσταση 5 cm ἀπὸ τὸν πρωκτικὸ δακτύλιο, χωρὶς διόγκωση τῶν βουβωνικῶν λεμφαδένων. Ἡ ἱστολογικὴ ἐξέταση ἱστομεταχίου ἐκ τοῦ ὄγκου ἀπέδειξε κακόηθες μελάνωμα (Εἰκ. 6,7). Κατὰ τὴν λαπαροτομία, ἡ ὁποία ἔγινε μὲ σκοπὸ κοιλιοπερινεϊκὴ ἐκτομή, διεπιστώθησαν πολλαπλὲς μεταστάσεις στὸ ἧπαρ καὶ ὡς ἐκ τούτου ἡ ἐγχείρηση, ἐτερματίσθη μὲ τοπικὴ διαπρωκτικὴ ἐκτομὴ τοῦ ὄγκου. Ἡ ἀσθενὴς ὑπεβλήθη σὲ συμπληρωματικὴ θεραπεία μὲ DTIC. Μετὰ τὴν πάροδο ὅμως τριμήνου ἐνεφάνισε τοπικὴ ὑποτροπὴ καὶ γενίκευση τῆς νόσου, ἀπέθανε σὲ δύο μῆνες ἀργότερα, ἤτοι πέντε μῆνες ἀπὸ τὴν διάγνωση καὶ τὴν τοπικὴ ἐκτομή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τὸ κακόηθες μελάνωμα τοῦ ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος (ΚΜΟ) ἀποτελεῖ τὸν κακοηθέστερο ὄγκο αὐτοῦ, λόγω τῆς ταχείας ἐξελίξεώς του καὶ τῆς βαρείας προγνώσεώς του, ἀκόμα καὶ ὅταν χειρουργηθεῖ «ριζικὰ» (Pack καὶ Oropeza, 1967, Quan, 1978). Σὲ ἀντίθεση μὲ τὰ κακοήθη μελανώματα τοῦ δέρματος, τὰ ὁποῖα γίνονται ἀντιληπτὰ εὔκολα ἀπὸ τὸν ἀσθενὴ καὶ ἀντιμετωπίζονται ἔγκαιρα, τὸ κακόηθες μελάνωμα τοῦ ὀρθοῦ ἐπειδὴ ἀναπτύσσεται σὲ «σκοτεινὴ» περιοχή, ὅπως ὁ ὀρθοπρωκτικὸς σωλήν, παραμένει συνήθως ἀδιάγνωστο μέχρι ποὺ νὰ προκαλέσει συμπτώματα, ὁπότε ἡ νεοπλασματικὴ ἐξεργασία εἶναι, σύμφωνα μὲ τὰ κριτήρια τῆς ἱστολογικῆς διηθήσεως καὶ ἐπεκτάσεως αὐτῆς, ἀρκετὰ προχωρημένη καὶ ἑπομένως ἔχει βαρειὰ πρόγνωση (Smith, 1977). Ἡ διαπίστωση αὐτὴ εἶναι γενικὴ (Pack καὶ Oropeza, 1967, Quan, 1978, Γεωργούλης καὶ συν., 1980). καὶ ἰσχύει καὶ γιὰ τοὺς ἀσθενεῖς τῆς παρούσης ἐργασίας, γιὰ τοὺς ὁποίους ὅμως πρέπει νὰ τονισθεῖ, ὅτι ἡ καθυστέρηση τῆς διαγνώσεως καὶ τῆς ἀντιμετωπίσεως ὀφείλετο ὄχι μόνο στὸν χαμένο χρόνο ἀπὸ τὴν ἀνάπτυξη μέχρι τὴν ἐκδήλωση, ἀλλὰ καὶ στὴν λανθασμένη διάγνωση, ἀφοῦ καὶ εἰς τοὺς τρεῖς ἀσθενεῖς ἡ εἰκόνα ἀπεδόθη σὲ θρόμβωση αἱμορροϊδων.

Τὸ ΚΜΟ ἀποτελεῖ 1-9% τοῦ συνόλου τῶν μελανωμάτων (Morson, καὶ Valhgstadt, 1963, Quan, 1963, Quan, 1978) καὶ κατέχει τὴν τρίτη θέση μετὰ τὸ μελάνωμα τοῦ δέρματος καὶ τοῦ ὀφθαλμοῦ (Mason καὶ Helwig, 1966). Ἡ συχνότητά του περιορίζεται διεθνῶς εἰς ποσοστὸ 0,5% ὅλων τῶν κακοήθων ὄγκων τοῦ ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος, καὶ εἰς ποσοστὸ 10% τῶν καρκινωμάτων ἐκ πλακώδους ἐπιθηλίου τοῦ πρωκτοῦ (Quan et al., 1959). Ἀπὸ τὸ σύνολο τῶν 118 κακοήθων ὄγκων τοῦ ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος τῆς περιόδου 1970-1981, ἐκ τῶν ὁποίων μόνο 2 ἦσαν ἐκ πλακώδους ἐπιθηλίου, εἴχαμε 3 κακοήθη μελανώματα, ἤτοι ποσοστὸ σημαντικὰ μεγαλύτερο (2,5%) ἀπὸ τὰ διεθνῆ δεδομένα, τὸ ὁποῖο, μαζὶ μὲ τὸ σχετικὰ μικρὸ ποσοστὸ καρκίνου ἐκ πλακώδους ἐπιθηλίου πρέπει νὰ ἐξηγηθεῖ ὡς σύμπτωση. Εἶναι παρήγορο ὅτι τὸ ΚΜΟ εἶναι σπάνιο ἀφοῦ μέχρι τώρα οἱ δημοσιευμένες περιπτώσεις, μεμονωμένες καὶ εἰς μικρὲς σειρὲς ἀσθενῶν, δὲν ὑπερβαίνουν τὶς 250 (Quan, 1978).

Πολλὲς θεωρίες διετυπώθησαν γιὰ τὴν ἑρμηνεία τῆς ἀναπτύξεως τοῦ κακοήθους μελανώματος, ἰδιαίτερα στὸ ὀρθό, ὅπως εἶναι ἡ θεωρία ὅτι τοῦτο ἀποτελεῖ μετάσταση μὴ διαγνωσθέντος μελανώματος ἄλλης περιοχῆς (Das Gupta καὶ Brasfield, 1964) ἢ ὅτι προέρχεται ἀπὸ τὸ πλακῶδες ἐπιθήλιο τοῦ πρωκτικοῦ σωλῆνος καὶ κυρίως ἀπὸ τὴν ὀδοντωτὴ γραμμὴ ἐπεκτεινόμενο ἐν συνεχεία πρὸς τὰ ἄνω (Chiu, 1980).

Μερικοὶ συγγραφεῖς τείνουν νὰ παραδεχθοῦν ὅτι τὰ κακοήθη μελανώματα τοῦ ὀρθοῦ ἀποτελοῦν πρωτοπαθεῖς ὄγκους τοῦ ὀρθοῦ (Alexander καὶ

Cone, 1977) δὲν δίνουν ὅμως ἱκανοποιητικὴ ἐξήγηση γιὰ τὴν ἑστία ἀπὸ τὴν ὁποία ἐξορμᾶται τὸ μελάνωμα σὲ αὐτὴ τὴν θέση, ὅπου ἔρευνες στηριζόμενες σὲ πειραματικὴ μεταμόσχευση, ἀπέδειξαν ὅτι μόνο κύτταρα τῆς νευρικῆς ἀκρολοφίας εἶναι ἱκανὰ νὰ μεταναστεύουν εἰς οἱοδήποτε μέρος τοῦ σώματος καὶ νὰ παράγουν μελανίνη (Mikal, 1962), ἐνῶ μερικοὶ (Delaney καὶ συν., 1954, Morson καὶ Volkgstadt, 1963), ὑποστηρίζουν ὅτι τὰ ὀρθοπρωκτικὰ μελανώματα εἶναι ἀποτέλεσμα μεταπλασίας ἢ ἑτεροπλασίας.

Ἡ μέση ἡλικία τῶν ἰδικῶν μας ἀσθενῶν ἦταν τὸ 70ὸ ἔτος, ἤτοι σημαντικὰ μεγαλύτερη ἀπὸ τὸ 55ο-57ο ἔτος τῆς βιβλιογραφίας. Ὅλοι οἱ δικοί μας ἀσθενεῖς ἀνῆκαν στὸν «ἀνοικτόχρωμο» τῦπο καὶ φαίνεται πὼς τὸ κακόηθες μελάνωμα ἀναπτύσσεται ἐκλεκτικὰ συχνότερα ὄχι μόνο στὸ δέρμα τοῦ «ἀνοικτόχρωμου» τύπου ἀνθρώπου, ἀλλὰ καὶ εἰς τὸν ὀρθοπρωκτικὸ σωλῆνα αὐτοῦ (Pack καὶ Opereza, 1967).

Τὰ συμπτώματα σχετίζονται πρὸς τὸ μέγεθος τοῦ ὄγκου. Τὸ αἴσθημα ξένου σώματος, λόγω τῆς ἀναπτύξεως τοῦ ὄγκου πλησίον τοῦ πρωκτικοῦ δακτυλίου, ἀναφέρεται ὡς τὸ συχνότερο σύμπτωμα, ἀκολουθούμενο ἀπὸ μικρὴ αἱμορραγία, σταθερὴ ἢ διαλείπουσα, μὲ συχνὲς ὑποτροπές, προσόμοια δηλαδὴ πρὸς τὴν αἱμορραγία ἀπὸ αἱμορροΐδες καὶ γι' αὐτὸ αὔκολα ἀποδίδεται σ' αὐτές, ὅπως συνέβη εἰς τοὺς δικούς μας ἀσθενεῖς. Σπανιώτερα ἐμφανίζεται ἀλλαγὴ τοῦ χαρακτήρα τῶν κενώσεων καὶ πρωκτικὸ ἄλγος. Κατὰ τὴν κλινικὴ ἐξέταση διαπιστώνεται συνήθως ὄγκος βαθυχρωματικός, προσομοιάζων μὲ θρομβωμένη αἱμορροΐδα ἢ ὀρθικὸ πολύποδα, καὶ διογκωμένοι, συχνά, βουβωνικοὶ λεμφαδένες. Ἡ ὄψη τοῦ πρωτοπαθοῦς ὄγκου ἐξαρτᾶται ἀπὸ τὴν ἡλικία του: ἀρχικὰ ἐμφανίζεται ὡς μικρὴ ἐπίπεδη μάζα, χωρὶς κακοήθη χαρακτηριστικά, ἡ ὁποία, μὲ τὴν πάροδο τοῦ χρόνου, μεγεθύνεται, καθίσταται ὀζώδης καὶ ἐξελκοῦται. Σὲ προκεχωρημένη νόσο ὑπάρχουν συμπτώματα γενικευμένης νόσου, ὅπως ἡ ἀπώλεια βάρους, ἡ καταβολή, καὶ ἡ μελανινουρία.

Ἀποτελεῖ λίαν διηθητικὸ ὄγκο μεθιστάμενο πρωΐμως καὶ ταχέως διὰ τῆς αἱματικῆς ὁδοῦ καὶ διὰ τῶν περιοχικῶν λεφαγγείων στοὺς ἐπιχωρίους λεμφαδένες, ἤτοι στοὺς βουβωνικούς διὰ τῶν λεμφαγγείων τῆς περιοχῆς κάτωθεν τῆς ὀδοντωτῆς γραμμῆς, στοὺς ἔσω λαγόνιους λεμφαδένες διὰ τῶν λεμφαγγείων ποὺ συνοδεύουν τὰ μέσα αἱμορροϊδικὰ ἀγγεῖα καὶ εἰς τοὺς ἄνω αἱμορροϊδικοὺς λεμφαδένες διὰ τῶν λεμφαγγείων ποὺ συνοδεύουν τὰ ὁμώνυμα ἀγγεῖα (Andersson, 1967).

Ἡ ἀντιμετώπιση τῆς νόσου εἶναι κυρίως χειρουργική, ἔχει δὲ ἐξελιχθεῖ ἀπὸ τὴν τοπικὴ ἐκτομὴ καὶ ἀκτινοθεραπεία σὲ κοιλιοπερινεϊκὴ ἐκτομή. Ἔχουν δημοσιευθεῖ μεμονωμένες περιπτώσεις μὲ μακρὰ ἐπιβίωση μετὰ ἀπὸ ἐκτομή, ἡ προσεκτικὴ ὅμως μελέτη αὐτῶν ἀπεκάλυψε ὅτι οἱ ὄγκοι αὐτοὶ ἦσαν μικρὰ ὀζίδια τὰ ὁποῖα ἀπεκαλύφθησαν μετὰ ἀπὸ τὴν ἱστολογικὴ ἐξέταση τῶν ἱστῶν ποὺ ἀφηρέθησαν κατὰ τὶς αἱμορροϊδεκτομὲς (Crodsky, 1967). Τὰ ἐλάχιστα

καλὰ ἀποτελέσματα τοῦ Memorial Hospital τῆς Νέας Ὑόρκης (Quan, 1978) καὶ τῆς Mayo Clinic (Chiu et al., 1980) γιὰ περίοδο 50 ἐτῶν ὀφείλονται στὴν ριζικὴ ἐγχείρηση. Ἡ προφυλακτικὴ ἐκτομὴ τῶν βουβωνικῶν λεμφαδένων, διαμφισβητούμενη ἀκόμη, ἀπογοήτευσε ἀρχικὰ διότι ἐθεωρήθη ὅτι ἐπιβάρυνε τὴν πρόγνωση (Deddish, 1951), ἐπρόκειτο ὅμως μᾶλλον γιὰ ἀτυχεῖς περιπτώσεις προχωρημένης νόσου μὲ ἤδη διηθημένους ἀδένες.

Ἀπὸ νεώτερες ἐργασίες φαίνεται ὅτι ἡ προφυλακτικὴ βουβωνικὴ λεμφαδενεκτομὴ συνιστᾶ τὴν καλυτέρα θεραπευτικὴ ἀντιμετώπιση τῆς περιορισμένης τοπικὰ νόσου (Chiu et al., 1980), ἂν καὶ τὰ ἀποτελέσματα εἶναι μᾶλλον ἀποθαρρυντικά.

Ἀπὸ τοὺς ἡμέτερους ἀσθενεῖς ὁ πρῶτος καὶ ὁ τρίτος εἶχαν προεγχειρητικὰ τὴν ἔνδειξη θεραπευτικῆς ἐγχειρήσεως, δηλαδὴ κοιλιοπερινεϊκῆς ἐκτομῆς, ἡ ὁποία ὅμως ἀπὸ μὲν τὸν πρῶτο ἀπερίφθη, εἰς δὲ τὸν τρίτον ἔπαψε ὑφιστάμενη μετὰ τὴν διαπίστωση τῶν ἡπατικῶν μεταστάσεων. Ἡ ὑποτροπή, ἀπὸ τὰ δεδομένα τῆς βιβλιογραφίας, ἐπισυμβαίνει εἰς τοὺς περισσότερους «ριζικὰ» χειρουργουμένους ἀσθενεῖς, οἱ ὁποῖοι καὶ καταλήγουν σὲ διάστημα μικρότερο τῆς διετίας, πέραν τῆς ὁποίας δὲν ἔχει ἀναφερθεῖ ὑποτροπή. Ὁ πρῶτος ἀσθενὴς δὲν ἐνεφάνισε τοπικὴ ὑποτροπὴ κατὰ τὴν μετεγχειρητική του παρακολούθηση καὶ κατέληξε μετὰ 17 μῆνες ἐκ γενικεύσεως τῆς νόσου, ἐνῶ ὁ τρίτος ἀσθενὴς ἐνεφάνισε τοπικὴ ὑποτροπὴ καὶ διήθηση τῶν βουβωνικῶν λεμφαδένων μετὰ τρίμηνο ἀπὸ τὴν ἐκτομὴ τοῦ πρωτοπαθοῦς ὄγκου.

Ἀπὸ ὅλα αὐτὰ συνάγεται ὅτι ἡ ἐπιβίωση δὲν φαίνεται νὰ ἐπηρεάζεται ἀπὸ τὴ διάρκεια τῶν συμπρωμάτων, ἀλλὰ ἀπὸ τὸ στάδιο τῆς νόσου κατὰ τὴν ἐγχείρηση. Τὸ μεγάλο μέγεθος τοῦ ὄγκου καὶ ἡ ἀπουσία δερματικῶν στοιχείων εἰς τὴν περιοχὴ τοῦ ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος καθιστοῦν τὴν ταξινόμηση κατὰ Clark ἄχρηστη διὰ τὴν πρόβλεψη τῆς ἐπιβιώσεως, διὰ τὴν ὁποία ἡ ταξινόμηση κατὰ Dukes ἀποβαίνει περισσότερο διαφωτιστική.

Ἡ πενταετὴς ἐπιβίωση εἰς τὴν σειρὰν τῶν ἀσθενῶν τῆς Mayo Clinic (Chiu, 1980) εἶναι 10%, ἡ εἰδικὴ ὅμως ἐπιβίωση διὰ ὅσους ἀσθενεῖς δὲν εἶχαν μεταστάσεις ἦτο 20%. Ἡ μέση ἐπιβίωση δι' ὅλες τὶς περιπτώσεις δὲν φαίνεται νὰ εἶναι μεγαλύτερη ἀπὸ 12-16 μῆνες (Quinn καὶ Selah, 1977).

Ἡ συμπληρωματικὴ χημειοθεραπεία καὶ ἡ χορήγηση διεγερτικῶν παραγόντων τῆς ἀνοσοποιητικῆς ἀντιδράσεως τοῦ ὀργανισμοῦ, ὅπως τὸ ἐμβόλιο BCG, εὑρίσκονται ἀκόμη ὑπὸ δοκιμασία, χωρὶς νὰ ἔχει δημοσιευθεῖ μέχρι τώρα ἐπωφελὴς ἐπίδραση αὐτῶν (Quan, 1978), ἐκτὸς ἀπὸ τὴν ἐνθάρρυνση διὰ τὴν συνέχιση τῆς προσπάθειας μὲ DTIC (Luce et al., 1970).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ἀπὸ ὅλα ὅσα ἐξετέθησαν προκύπτει ὅτι τὸ κακόηθες μελάνωμα τοῦ

ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος εἶναι σπάνιο ἀλλὰ κακοηθέστατο νεόπλασμα. Ἡ ὕπαρξή του πρέπει νὰ καθίσταται ὕποπτη διότι πολὺ εὔκολα συγχέεται μὲ ἄλλες συχνότερες καλοήθεις βλάβες τῆς περιοχῆς. Ἡ θεραπευτικὴ προσπάθεια ἔχει μέχρι τώρα πολὺ μικρὴ ἐπίδραση εἰς τὴν πρόγνωση, πρέπει ὅμως: α) νὰ ἐπιχειρεῖται, β) νὰ εἶναι ριζικὴ διὰ ὄγκους τοπικὰ περιορισμένους μὲ τὴν ἐλπίδα τῆς θεραπείας ἢ καὶ τῆς προλήψεως ἀπὸ μελλοντικὴ ἀπόφραξη καὶ γ) νὰ συνδυάζεται μὲ ἀμφοτερόπλευρη ἐκτομὴ τῶν βουβωνικῶν λεμφαδένων. Ἡ ἀκτινοθεραπεία δὲν ἔχει πλέον θέση καὶ ἡ χημειοθεραπεία εὑρίσκεται ὑπὸ κλινικὴ δοκιμασία χωρὶς νὰ ἔχει δώσει μέχρι τώρα εὐνοϊκὰ ἀποτελέσματα.

II. THESES FOR THE ASSISTANT PROFESSOR'S DEGREE

II. ΔΙΑΤΡΙΒΕΣ ΕΠΙ ΥΦΗΓΕΣΙΑ

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 91-100, 1982

From the 2nd Clinic of Psychiatry and Neurology
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor I. Logothetis

SINGLE FIBRE ELECTROMYOGRAPHY

by
IOANNIS MILONAS

ABSTRACT

Thirty eight healthy subjects and sixty five patients suffering from different neuromuscular disorders were studied with single fibre electromyography (SFEMG). Jitter and fibre density were evaluated. Fibre density was found to increase with age, whereas jitter did not increase.

Jitter was mainly increased in myasthenia gravis and in anterior horn diseases and polyneuropathy with axonal damage. Blocking was also observed mainly in the above diseases.

In cases with demyelinating polyneuropathy the findings were slightly different from those of the healthy people.

Fibre density was mainly increased in anterior horn diseases, polyneuropathy with axonal damage and muscular dystrophy.

In all patients routine electromyography and Blanàet Principle were also performed. SFEME gave more information in myasthenia gravis and anterior horn diseases.

INTRODUCTION

The single fibre electromyography (SFEMG) is a relatively new method used for the study of the pathophysiological condition in different neuromuscular diseases.

Although the results obtained by this method could be considered as satisfactory and helpful for the diagnosis or the estimation of the pathological changes in the affected muscles, the study in all muscles in physiological conditions and in many neuromuscular diseases has not been yet thoroughly accomplished.

In the present study, an attempt was made to determine the evaluation of SFEMG for the diagnosis and the estimation of the degree of the pathological changes of the affected muscles in cemyotrophic lateral sclerosis, progressive spinal atrophy, polyneuropathy, myasthenia gravis and muscular atrophy.

Thirty eight healthy subjects (20-28 years old) and sixty five patients with different neuromuscular disorders were studied with SFEMG. Fourteen patients suffered from amyotrophic lateral sclerosis, two from progressive spinal atrophy, twenty nine from polyneuropathy, eleven from myasthenia gravis and nine from muscular dystrophy.

SUBJECTS AND METHODS

Single fibre electromyography (SFEMG) was performed during slight voluntary activation of the muscle. The needle electrode was a small one with a 25 μ diameter of recording, which was located a few mms behind the tip of the needle. The reference electrode was the canula of the needle.

There was a high time resolution of the display and this was accomplished by using an oscilloscope display where the action potentials themselves triggered the sweep. The part of the action potential preceding the triggering point was not missed because a delay unit was included in the system.

The criterion for recording the single muscle fibre potentials was a constant potential shape at consecutive discharges when recording with high time resolution (100 μsec/div). The small electrode surface had a high electrical impedance. Due to this, an amplifier with a high imput resistance and a low input capacitance was used. Our amplifiers could record frequencies between 100 Hz to 20 KHz which are the frequencies of single fibre action potentials. The slow components of the recording activity from distant fibres and a lower frequency caused interference of limit of 500-800 Hz was used to reduce this activity.

All the above conditions are entirely different from the conditions which are used in routine electromyography.

During the investigation the needle electrode was inserted in the slightly and voluntarily activated muscle under guidance of the loudspeaker until the single muscle fiba action potential was found. This was constant for consecentive discharges, principally biphasic with an amplitude usually bigger than 1mV, a duration shorter than 1 msec and a positive to negative deflection time between 70-200 μsec (Fig. 1).

Usually, activity from only one fibre was recorded. However, after

a few random insertions, activity from two or occasionally more muscle fibres was recorded. At consecutive discharges the interpotential interval showed a random variation called the jitter (Fig. 2). In the normal muscle this is mainly due to a varying transmission time in the motor end-plate and to a minor degree of variation in propagation velocity along the muscle and nerve fibres. In abnormal cases however uncertainty in the motor end-plate as well as in the nerve twigs, may be of importance. When triggering the sweep with the first action potential of the pair, the second potential appears at different positions on the oscilloscope screen. This difference in the appearance of the second potential is the jitter.

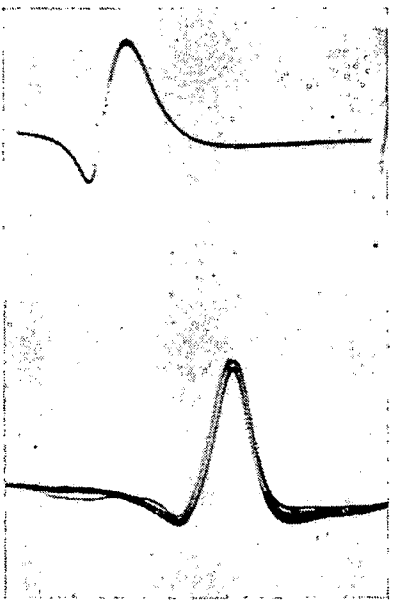


Fig. 1. Muscle fibre potential. Above one potential only below ten potentials superimposed.
Εἰκ. 1. Δυναμικὸ μιᾶς μυϊκῆς ἴνας. Ἐπάνω, μόνον ἕνα δυναμικό. Κάτω, δέκα δυναμικά, τὸ ἕνα ἐπάνω στὸ ἄλλο.

The jitter was measured as follows. In ten different groups of 5 or 10 consecutive discharges superimposed on recording papers, the range between the shortest and longest interpotential interval for each group was measured and the average range for these interval swas obtained and this was calculated with the conversion factor (0,49 for 5 discharges, 0,37 for 10 discharges) (Ekstedt and col., 1974). When the jitter

was increased, the second potential sometimes did not appear. This blocking (Fig. 3) was observed in 90% of cases with jitter bigger than 90 msec, while the upper normal limits of jitter are 50 μsec.

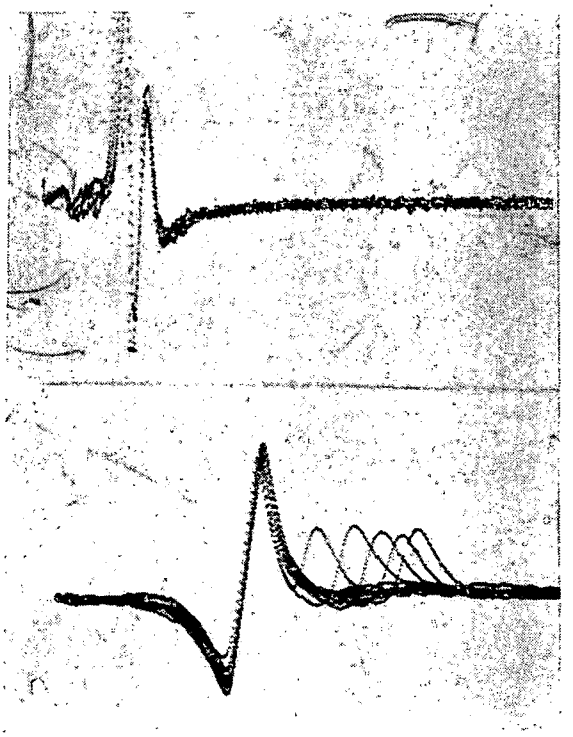


Fig. 2. Above: normal jitter. Below: increased jitter. On both occasions five potentials are superimposed.

Εἰκ. 2. Ἐπάνω: φυσιολογικὸ jitter. Κάτω αὐξημένο jitter. Πέντε δυναμικὰ τὸ ἕνα ἐπάνω στὸ ἄλλο.

By counting the numbers of single muscle fibres from one motor unit within the recording area of the electrode in each of 20 different electrode positions, a measure of the mean fibre density was calculated. The number of synchronous spike components with an amplitude exceeding 200 μV, a rise-time less then 200 μsec and a constant shape were counted in 20 different recording positions of the electrode and the values obtained in normal subjects were in average 1.52 fibres per uptake area of our electrode.

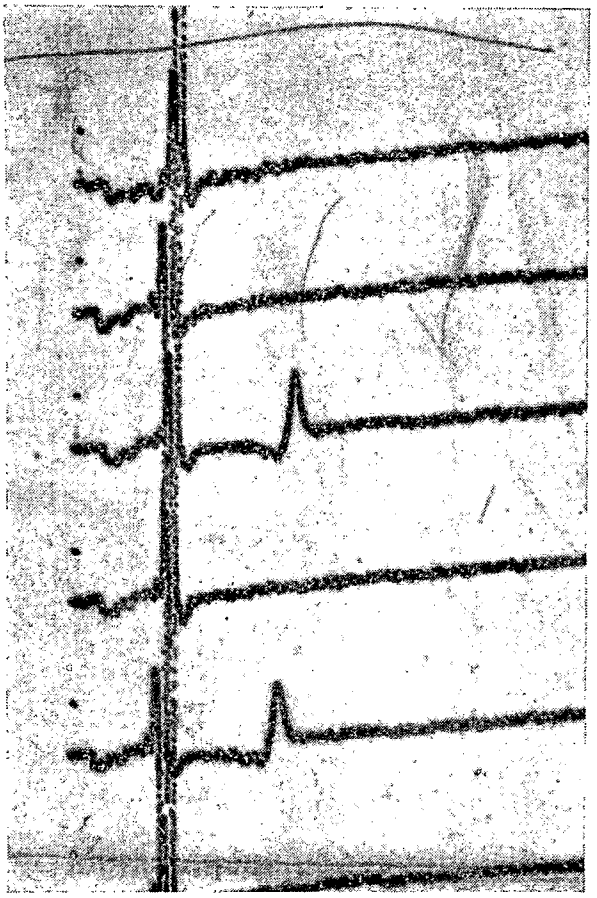


Fig. 3. Blocking. Consecutive disharges are recorded one after the other and in many occasions the second potential does not appear.

Εἰκ. 3. Διακοπὴ μεταβιβάσεως. Διαδοχικὲς ἐκφορτίσεις καταγράφονται ἡ μία μετὰ τὴν ἄλλη καὶ σὲ πολλὲς περιπτώσεις τὸ δεύτερο δυναμικὸ δὲν καταγράφεται.

RESULTS

In the healthy subjects jitter was measured in extensor digitorum communis and was found 26,13±6,88 msec. Jitter was also measured in vastus medialis and was found 25,93±9,48 msec. Increased values of jitter (bigger than 55 μsec) were found only in 0,5% of the recorded potentials. Jitter was not found to change by age. Blocking was not obpəʌɹəs in normal subjects.

Fibre density was calculated in the above mentioned muscles and was found to be 1,52±0,16. Fibre density was found to increase with

age (Table 1) and its value was 1,84±0,07 in people older than 70 years.

TABLE 1.

Fibre density in extensor digitorum communis in 31 healthy subjects.

Age	20-40	41-60	61-70	71-78
Mean Value	1,43±0,05	1,45±0,04	1,56±0,04	1,77±0,04

In the fourteen patients who suffered from amyothophic lateral sclerosis jitter was increased in 40% of the recorded potentials and blocking was seen in 18%. In the two patients who suffered from progressive spinal atrophy jitter was increased in 28% and blocking was seen in 14%.

Fibre density was increased too in anterior horn diseases and was found 2,39±0,47.

In the ten patients who suffered from alcoholic polyneuropathy and in the five who suffered from the Charcot - Marie - Tooth syndrome jitter was increased in 7-22%, blocking was seen in 3-9% and fibre density was 1,90±3,4-2,23±0,41.

In the fourteen patients who suffered from diabetic polyneuropathy the findings were slightly different from those of the healthy subjects.

In the eleven patients who suffered from myasthenia gravis jitter values were increased in 56% and blocking was seen in 27%. The mean value of jitter was 82,80±17,20 μsec. Anticholinesterase drugs and Tensilon decreased jitter values and blocking frequency. Intravenous administration of Diazepam did not change jitter values and blocking frequency.

In the nine patients who suffered from Duchenne's muscular dystrophy, fibre density was significantly increased (3,18±0,71), jitter values were slightly increased in 20% and in very few cases were very small (less than 5 μsec).

No synchronization was found in our single fibre electromyograms.

In all patients routine electromyography and Blanket Principle were also performed. SFEMG gave more information in myasthenia gravis and anterior horn diseases.

DISCUSSION

In the healthy subjects jitter was measured in extensor digitorum communis and was found 26,13±6,88 msec while Stalberg and Trontelj

(1979) found it to be 24,6±8,30 msec. Jitter was also measured in vastus medialis, which has not been examined till now, and was found 25,93± 8,48 msec. Increased jitter was found only in 0,5% of the recorded potentials as has been found previously by Stalberg (1979).

Fibre density was calculated in the above mentioned muscles and was found to be 1,52±0,16, while Stalberg and Trontelj (1979) found a value of 1,49±0,16. Fibre density was found to increase with age (Table 1). This finding must be due to the denervation and reinnervation of the old muscular fibres; the ability of revival of the surviving motor neurons in old people was significant.

In the fourteen patients who suffered from amyotrophic lateral sclerosis, jitter was increased in 40% of the recorded potentials and blocking was seen in 18%; this must be due to a delayed conduction of the newly formed nerve branches (Stalberg and col., 1975). The corresponding values for the two patients who suffered from progressive spinalatrophy presented increased jitter in 28% and blocking in 15%. Fibre density was increased too (2,79±0,47); this was probably due to the reinervation. Increased fibre density was more obvious in chronic conditions of the disease.

In the ten patients who suffered from alcoholic polyneuropathy and in the five suffering from the Charcot-Marie-Tooth syndrome, conditions in which the axon is mainly damaged, the findings were similar to the above mentioned for anterior horn disease, but less severe, since jitter was increased in 7-22% of recorded potentials, blocking was seen in 3-9% and fibre density was 1,90±3,4-2,23±0,41. On the contrary, the findings were only slightly different from those of the healthy subjects in the fourteen patients who suffered from diabetic polyneuropathy, where demyelination is the main damage. Thus, the method can be helpful for the differential diagnosis of polyneuropathies with demyelination or axonal damage. Thiele and Stalberg (1975) have studied patients with diabetic and alcoholic polyneuropathies and they reported the same results. Charcot - Marie - Tooth syndrome has not been studied by SFEMG till now.

In the eleven patients who suffered from myasthenia gravis, the most impressive increase in jitter values and in blocking frequency was found and this was also previonsly reported by Schwartz and Stalberg (1975) and Ekstedt and Stalberg (1975). Increased jitter values were found in 56% of recorded double potentials (Fig. 4). Blocking was seen in 27% (Fig. 5); it started to be apparent in jitter values bigger than 65 μsec, but was very frequent when jitter was increased above the 90 μsec.

The mean value of jitter in the above patients was 82,80±17,20 μsec. Jitter was found increased even in muscles which were not clinically weak and thus, by this method, the diagnosis of the disease may be carried out in subclinical states or in patients with full remission of their symptoms. The anticholinesterase drugs decreased jitter values and blocking frequency. Thus, this method may be used for the evaluation of treatment. After intravenous administration of tensilon, jitter values were decreased and blocking was seen less or was completely absent. This can be used for the evaluation of the patient's condition as it has been suggested by Stalberg and Trontelj (1979). After intravenous administration of Diazepam, jitter values and blocking frequency were not increased; this supports the assumption that this drug does not influence the neuromuscular junction. A similar study has not been reported till now.



Fig. 4. Increased jitter in a patient with myasthenia gravis. Five potentials are superimposed.

Εἰκ. 4. Αὐξημένο jitter, σὲ ἀσθενῆ μὲ βαρεῖα μυασθένεια.

In the nine patients who suffered from Duchenne's muscular dystrophy, fibre density was significantly increased (3,18±0,71) and this was the most characteristic finding, which is in accordance with the results of Stalberg and Trontelj (1979). Jitter values were in these patients slightly increased in 20% of recorded double potentials and in

very few cases were very small (less than 5 μsec), obviously because of recording from two pieces of a split fibre.

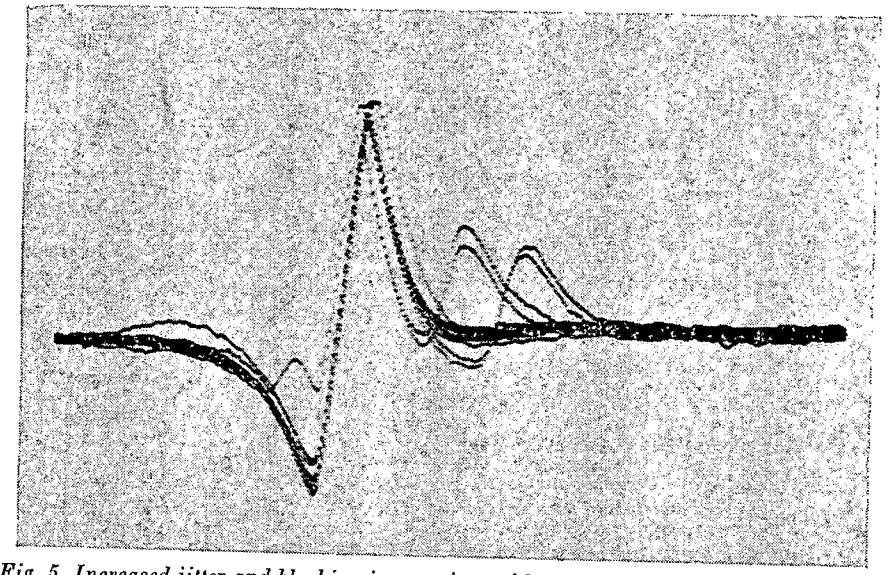


Fig. 5. Increased jitter and blocking in a patient with myasthenia gravis. Five potentials are superimposed but one of them is blocked and does not appear in the second group of potentials.

Εἰκ. 5. Αὐξημένο jitter καὶ διακοπὴ μεταβιβάσεως σὲ ἀσθενὴ μὲ βαρεῖα μυασθένεια. Πέντε δυναμικὰ καταγράφονται τὸ ἕνα ἐπάνω στὸ ἄλλο, ἀλλὰ τὸ ἕνα ἀπὸ αὐτὰ ἀποκλείεται καὶ δὲν ἐμφανίζεται στὴ δεύτερη ὁμάδα τῶν δυναμικῶν.

The absence of sunchronization in our study supports the view that there are no «sub-units» of muscle fibres inside the motor unit and suggests that the muscle fibres are anatomically dispersed inside the motor unit. These findings are also supported by the histological studies in mice where no sub-units of muscle fibres have been found in the motor unit (Doyle and Mayer, 1969).

The results of SFEMG were compared to those of routine EMG (Goodgold and Eberstein, 1979) and Blanket Principle (Payan, 1978, Milonas, 1979), since no such comparison has been carried out. It has been shown that SFEMG is the method of choice for myasthenia gravis and seems to be somewhat better for the diagnosis of anterior horn diseases. On the contrary, the method does not give any further information on polyneuropathy and muscular dystrophy.

CONCLUSION

SFEMG is a relatively new method which can give useful information for the diagnosis of the different neuromuscular diseases and mainly the myasthenia gravis. In addition, the method can be used for the study of the microphysiology of the motor unit.

REFERENCES

Doyle, A., Mayer, R. (1969): Studies of the motor units in the rat Bull. School Med. Univ. Maryland 54, 11-17.

Ekstedt, J., Nilsson, G., Stalberg, E. (1974): Calculation of the electromyographic jitter. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37: 526-539.

Ekstedt, J., Stalberg, E. (1975): Single muscle fibre electromyography in myasthenia gravis. In: Studies of neuromuscular diseases (ed. by K. Kunje and J. Desmedt) 157-161, Karger, Basel.

Goodgold, J., Eberstein, A. (1977): Electrodiagnosis of neuromuscular diseases. Williams and Wilkins Co., Baltimore.

Milonas, I. (1979): The Blanket Principle. An attempt for the better study of the motor unit potentials. Annual Meeting of Greek Society of EEG and Clinical Neurophysiology 1-2 June, Athens.

Payan, P. (1978): The Blanket Principle. Muscle and Nerve 1: 423-426.

Schwartz, M., Stalberg, E. (1975): Single fibre electromyographic study in myasthenia gravis with repetitive nerve stimulation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 38: 678-682.

Stalberg, E. (1979): Single fibre electromyography. 2nd intensive seminar on single fibre electromyography. May 6-11 Ljubljana. Diza information Department, Copenhagen.

Stalberg, E., Schwartz, M., Trontelj, J. (1975): Single fibre electromyography in various processes affecting the anterior horn cell. J. Neurol. Sci. 24: 403-415.

Stalberg, E., Thiele, B. (1975): Motor unit fibre density in the extensor digitorum communis muscle. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 38: 874-880.

Stalberg, E., Trontelj, J. (1979): Single fibre electromyography. Mirvalle Press, Old woking, Surrey U.K.

Thiele, B., Stalberg, E. (1975): Single fibre electromyography findings in polyneuropathies of different aetiology. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.38: 881-889.

'Επετηρὶς 'Ιατρικῆς Σχολῆς 'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 101-107, 1982

'Από τὴ 2η Ψυχιατρικὴ καὶ Νευρολογικὴ Κλινικὴ
'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Ι. Λογοθέτης

Η ΗΛΕΚΤΡΟΜΥΟΓΡΑΦΙΑ ΤΗΣ ΜΙΑΣ ΜΥΪΚΗΣ ΙΝΑΣ

ὑπὸ

Ι. ΜΥΛΩΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τριάντα ὀκτὼ ὑγιῆ ἄτομα καὶ ἑξῆντα πέντε ἀσθενεῖς ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ διάφορες νευρομυϊκὲς παθήσεις μελετήθηκαν μὲ τὴν ἠλεκτρομυογραφία τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας. Μελετήθηκαν βασικὰ τὰ Jitter καὶ ἡ πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν. Η τελευταία βρέθηκε νὰ αὐξάνει μὲ τὴν ἡλικία, ἐνῶ τὸ Jitter ὄχι.

Τὸ Jitter ἦταν αὐξημένο κυρίως στὴ βαρεία μυασθένεια καὶ ἀκολούθως στὶς παθήσεις τῶν προσθίων κεράτων καὶ στὶς πολυνευρίτιδες μὲ βλάβη στὸ νευράξονα. Διακοπὴ μεταβιβάσεως παρατηρήθηκε ἐπίσης κυρίως στὶς παραπάνω παήθσεις.

Στὶς πολυνευρίτιδες μὲ βλάβη στὸ ἔλυτρο μυελήνης τὰ εὑρήματα ἦταν ἐλαφρῶς διαφορετικὰ ἀπὸ αὐτὰ τῶν ὑγιῶν ἀτόμων.

Η πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν ἦταν κυρίως αὐξημένη σὲ παθήσεις τῶν προσθίων κεράτων, σὲ πολυνευρίτιδες μὲ βλάβη στὸ νευράξονα καὶ στὴ μυϊκὴ δυστροφία.

Ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς μελετήθηκαν ἐπίσης μὲ τὴν κλασσικὴ ἠλεκτρομυογραφία καὶ τὴ μέθοδο τῆς ἀρχῆς τοῦ καλύμματος. Η ἠλεκτρομυογραφία τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας ἔδωσε περισσότερες πληροφορίες στὴ βαρεία μυασθένεια καὶ τὶς παθήσεις τῶν πρόσθιων κεράτων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ἠλεκτρομυογραφία τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας εἶναι μιὰ σχετικὰ νέα μέθοδος ποὺ χρησιμοποιεῖται γιὰ τὴ μελέτη τῆς παθοφυσιολογίας τῶν νευρομυϊκῶν παθήσεων.

Ἂν καὶ τὰ ἀποτελέσματα τῆς μεθόδου εἶναι ἱκανοποιητικὰ καὶ βοηθοῦν τὴ διάγνωση ἢ τὴν ἐκτίμηση τῶν παθολογικῶν μεταβολῶν στοὺς πάσχοντες

μῦς, ἡ μελέτη ὅλων τῶν μυῶν σὲ φυσιολογικὲς καταστάσεις καὶ πολλῶν νευρομυϊκῶν παθήσεων δὲν ἔχει συμπληρωθεῖ. Στὴν παροῦσα ἐργασία καταβλήθηκε προσπάθεια νὰ ἀξιολογηθεῖ αὐτὴ ἡ μέθοδος, γιὰ τὴ διάγνωση καὶ τὴν ἐκτίμηση τοῦ βαθμοῦ τῶν ἀλλοιώσεων τῶν προσβεβλημένων μυῶν στὴν πλάγια μυατροφικὴ σκλήρυνση, τὴν προϊοῦσα μυϊκὴ ἀτροφία, τὴν πολυνευρίτιδα, τὴ βαρειὰ μυασθένεια καὶ τὴ μυϊκὴ δυστροφία.

Μελετήθηκαν μὲ τὴν ἠλεκτρομυογραφία τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας τριανταοκτὼ ὑγιῆ ἄτομα (ἡλικίας 20-78 χρόνων) καὶ ἑξηνταπέντε ἄρρωστοι ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ διάφορες νευρομυϊκὲς παθήσεις. Δεκατέσσερεις ἄρρωστοι ἔπασχαν ἀπὸ πλάγια μυατροφικὴ σκλήρυνση, δύο ἀπὸ προϊοῦσα μυϊκὴ ἀτροφία, εἰκοσιεννιὰ ἀπὸ πολυνευρίτιδα, ἕντεκα ἀπὸ βαρειὰ μυασθένεια καὶ ἐννιὰ ἀπὸ μυϊκὴ δυστροφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ἡ ἠλεκτρομυογραφία μιᾶς μυϊκῆς ἴνας πραγματοποιήθηκε κατὰ τὴ διάρκεια ἐλαφριᾶς ἐκούσιας κινήσεως τοῦ μυός. Τὸ ἠλεκτρόδιο-βελόνα ποὺ χρησιμοποιήθηκε ἦταν μικρὸ μὲ ἐπιφάνεια καταγραφῆς ποὺ βρισκόταν λίγα χιλιοστὰ πίσω ἀπὸ τὴ μύτη τῆς βελόνας καὶ εἶχε διάμετρο 25μ. Τὸ ἠλεκτρόδιο ἀναφορᾶς ἦταν ὁ σωλήνας τῆς βελόνας. Τὰ δυναμικὰ δράσεως ἐνεργοτὰ ἴδια τὴ σάρωση καὶ ἐμφανιζόντουσαν στὴν ὀθόνη τοῦ ἠλεκτρομυογράφου ποιοῦσαν ἡ ὁποία εἶχε μεγάλες δυνατότητες ἀλλαγῆς τῆς ταχύτητας σαρώσεως. Τὸ ἀρχικὸ τμῆμα τοῦ δυναμικοῦ μποροῦσε νὰ καταγραφεῖ μὲ τὴ χρησιμοποίηση εἰδικῆς συσκευῆς καθυστερήσεως, ποὺ ἦταν ἐνσωματωμένη στὸν ἠλεκτρομυογράφο.

Τὰ κριτήρια γιὰ τὴν ἀποδοχὴ ἑνὸς δυναμικοῦ ὡς προερχομένου ἀπὸ μιὰ μυϊκὴ ἴνα ἦταν τὸ σταθερὸ σχῆμα σὲ διαδοχικὲς ἐκφορτίσεις, ὅταν ἡ ταχύτητα σαρώσεως τῆς ὀθόνης ἦταν ὑψηλὴ (100μsec).

Ἡ μικρὴ ἐπιφάνεια καταγραφῆς τοῦ ἠλεκτροδίου ἔχει ὑψηλὴ ἠλεκτρικὴ ἀντίσταση, ὁπότε εἶναι ἀπαραίτητο ὁ ἐνισχυτὴς νὰ ἔχει στὴν εἴσοδό του ὑψηλὴ ἀντίσταση καὶ χαμηλὴ χωρητικότητα. Οἱ ἐνισχυτές μας μποροῦσαν νὰ καταγράψουν συχνότητες ἀπὸ 100 HZ μέχρι 20 KHZ, ποὺ εἶναι καὶ οἱ συχνότητες τῶν δυναμικῶν τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας. Κατὰ τὴν καταγραφὴ τὰ βραδέα στοιχεῖα προέρχονταν συνήθως ἀπὸ ἴνες ποὺ βρίσκονταν μακρυὰ καὶ γιὰ νὰ ἐλαττωθεῖ αὐτὴ ἡ δραστηριότητα χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα ὑψηλῆς διαβατότητας τῆς τάξεως τῶν 500-800 HZ.

Ὅλες οἱ παραπάνω συνθῆκες εἶναι τελείως διαφορετικὲς ἀπὸ αὐτὲς ποὺ χρησιμοποιοῦνται στὴν κλασσικὴ ἠλεκτρομυογραφία. Κατὰ τὴν ἐξέταση, ἡ βελόνα εἰσδυόταν στὸν ἐλαφρῶς ἐνεργοποιημένο μῦ μὲ ὁδηγὸ τὸ μικρόφωνο τοῦ ἠλεκτρομυογράφου μέχρις ὅτου ἐμφανιζόταν τὸ δυναμικὸ δράσεως τῆς

μιᾶς μυϊκῆς ἴνας. Αὐτὸ ἦταν σταθερὸ σὲ διαδοχικὲς ἐκφορτίσεις, βασικὰ διφασικὸ μὲ εὖρος συνήθως μεγαλύτερο τοῦ 1mV, διάρκεια μικρότερη τοῦ 1 msec μὲ διάρκεια ἀποκλίσεως ἀπὸ τὸ θετικὸ στὸ ἀρνητικὸ 70-200 μsec (Εἰκόνα 1).

Συνήθως, καταγραφόταν δραστηριότητα ἀπὸ μιὰ μόνο μυϊκὴ ἴνα, ἀλλὰ μετὰ ἕνα ἀριθμὸ εἰσδύσεως τῆς βελόνας ἦταν δυνατὸ νὰ καταγραφεῖ δραστηριότητα ποὺ προέρχεται ἀπὸ δύο, ἢ μερικὲς φορὲς περισσότερες μυϊκὲς ἴνες σὰν ἕνα ζεῦγος δυναμικῶν ἢ σὰν πολλαπλὰ δυναμικὰ ἀντίστοιχα. Σὲ διαδοχικὲς ἐκφορτίσεις ἑνὸς ζεύγους δυναμικῶν τὸ διάστημα μεταξὺ τῶν δύο δυναμικῶν ἐμφανίζεται μεταβαλλόμενο. Αὐτὴ ἡ διαφορὰ στὸ διάστημα μεταξὺ τῶν δύο δυναμικῶν καλεῖται jitter (Εἰκόνα 2). Στοὺς φυσιολογικοὺς μῦς, τὸ jitter ὀφείλεται κυρίως σὲ χρονικὴ διαφορὰ τῆς μεταβιβάσεως διὰ μέσου τῶν τελικῶν κινητικῶν πλακῶν καὶ σὲ λιγότερο βαθμό, σὲ μεταβολὲς στὴν ταχύτητα διαβάσεως κατὰ μῆκος τῶν μυϊκῶν καὶ νευρικῶν ἰνῶν. Σὲ παθολογικὲς πάντως καταστάσεις, διαταραχὲς στὶς τελικὲς κινητικὲς πλάκες ἢ στοὺς νευρικοὺς κλαδίσκους ἔχουν μεγάλη σημασία. Ὅταν ἐνεργοποιεῖται ἡ σάρωση μὲ τὸ πρῶτο δυναμικὸ δράσεως τοῦ ζεύγους δυναμικῶν, τὸ δεύτερο ἀπὸ αὐτὰ ἐμφανίζεται σὲ διαφορετικὲς θέσεις στὴν ὀθόνη. Αὐτὴ ἡ διαφορὰ στὴ χρονικὴ ἐμφάνιση τοῦ δεύτερου δυναμικοῦ εἶναι τὸ Jitter.

Τὸ Jitter μετρήθηκε ὡς ἑξῆς. Σὲ δέκα διαφορετικὲς ὁμάδες ἀπὸ πέντε ἢ δέκα διαδοχικὲς ἐκφορτίσεις ἐπικαθήμενες ἡ μιὰ πάνω στὴν ἄλλη στὸ καταγραφικὸ χαρτὶ μετρήθηκε ἡ διαφορὰ μεταξὺ τοῦ βραχύτερου καὶ μακρύτερου διαστήματος μεταξὺ τῶν δύο δυναμικῶν γιὰ κάθε ὁμάδα καὶ ὁ μέσος ὅρος ὅλων τῶν ὁμάδων πολλαπλασιάστηκε μὲ τὸν παράγοντα μετατροπῆς (0,49 γιὰ τὶς πέντε ἐκφορτίσεις, 0,37 γιὰ τὶς δέκα) (Ekstedt καὶ συν., 1974). Ὅταν τὸ Jitter ἦταν αὐξημένο, μερικὲς φορὲς τὸ δεύτερο δυναμικὸ δὲν ἐμφανιζόταν. Αὐτὴ ἡ διακοπὴ μεταβιβάσεως (Εἰκ. 3) βρέθηκε στὸ 90% τῶν περιπτώσεων ὅταν τὸ Jitter ἦταν μεγαλύτερο ἀπὸ 90 μsec, ἐνῶ τὰ ἀνώτερα φυσιολογικὰ ὅρια τοῦ Jitter εἶναι 50 μsec.

Ἡ μέση πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν ὑπολογίσθηκε μετρώντας τὸν ἀριθμὸ τῶν μονήρων μυϊκῶν ἰνῶν ἀπὸ μιὰ κινητικὴ μονάδα μέσα στὴν περιοχὴ καταγραφῆς τοῦ ἠλεκτροδίου σὲ 20 διαφορετικὲς θέσεις του μέσα στὸν ἐξεταζόμενο μῦ. Ὁ ἀριθμὸς τῶν σύγχρονων αἰχμηρῶν στοιχείων μὲ εὖρος μεγαλύτερο τῶν 200 μν, χρόνο ἀνόδου μικρότερο τῶν 200 μsec καὶ σταθερὸ σχῆμα, μετρήθηκαν στὶς 20 αὐτὲς διαφορετικὲς θέσεις τοῦ ἠλεκτροδίου καὶ ἡ μέση τιμὴ ποὺ βρέθηκε σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα ἦταν 1.52 ἴνες ἀνὰ ἐπιφάνεια καταγραφῆς τοῦ ἠλεκτροδίου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τὸ Jitter μετρήθηκε στὸν κοινὸ ἐκτείνοντα τοὺς δακτύλους τῶν ὑγιῶν

ἀτόμων καὶ βρέθηκε 26,13±6,88 msec. Τὸ Jitter μετρήθηκε ἐπίσης στὸν ἔσω πλατὺ τοῦ τετρακεφάλου καὶ βρέθηκε 25,93±8,48 msec. Αὐξημένες τιμὲς τοῦ Jitter (μεγαλύτερες ἀπὸ 55 μsec), βρέθηκαν μόνο στὸ 0,5% τῶν καταγραφομένων δυναμικῶν. Τὸ Jitter δὲν διαπιστώθηκε νὰ αὐξάνει μὲ τὴν ἡλικία. Διακοπὴ μεταβιβάσεως δὲν βρέθηκε στὰ ὑγιῆ ἄτομα. Ἡ πυκνότητα, τῶν μυϊκῶν ἰνῶν μετρήθηκε στοὺς παραπάνω μῦς καὶ βρέθηκε 1,52±0,16. Ἡ πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν βρέθηκε νὰ αὐξάνει μὲ τὴν ἡλικία (πίνακας 1) καὶ ἡ τιμή της ἦταν 1,84±0,07 σὲ ἄτομα μεγαλύτερα ἀπὸ 70 χρόνων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Πυκνότητα μυϊκῶν ἰνῶν στὸν κοινὸ ἐκτείνοντα τῶν δακτύλων 31 ὑγιῶν ἀτόμων.

Ἡλικία	20-40	41-60	61-70	71-78
Μέση τιμὴ	1,43±0,05	1,45±0,04	1,56±0,04	1,77±0,04

Στοὺς 14 ἀρρώστους ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ πλάγια μυατροφικὴ σκλήρυνση, τὸ Jitter βρέθηκε αὐξημένο στὸ 40% τῶν καταγραφέντων δυναμικῶν καὶ διακοπὴ μεταβιβάσεως διαπιστώθηκε στὸ 18%.

Στοὺς 2 ἀρρώστους ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ προϊούσα νωτιαία ἀτροφία τὸ Jitter βρέθηκε αὐξημένο στὸ 28% καὶ ἡ διακοπὴ μεταβιβάσεως διαπιστώθηκε στὸ 14%.

Ἡ πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν βρέθηκε ἐπίσης αὐξημένη στὶς παθήσεις τῶν πρόσθιων κεράτων καὶ ἡ τιμή της ἦταν 2,79±0,47.

Στοὺς 10 ἀρρώστους ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ ἀλκοολικὴ πολυνευρίτιδα καὶ στοὺς 5 ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ σύνδρομο Charcot - Marie - Tooth τὸ Jitter βρέθηκε αὐξημένο στὸ 7-22%, διακοπὴ μεταβιβάσεως διαπιστώθηκε στὸ 3-9% καὶ ἡ πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν ἦταν 1,90±3,4 — 2,23±0,41.

Στοὺς 14 ἀρρώστους ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ διαβητικὴ πολυνευρίτιδα τὰ εὑρήματα ἦταν μόνο ἐλαφρῶς διαφορετικὰ ἀπὸ τὰ εὑρήματα τῶν ὑγιῶν ἀτόμων.

Στοὺς 11 ἀρρώστους ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ βαρεία μυασθένεια, τὸ Jitter ἦταν αὐξημένο στὸ 56% καὶ διακοπὴ μεταβιβάσεως βρέθηκε στὸ 27%. Ἡ μέση τιμὴ τοῦ Jitter ἦταν 82,80±17,20 μsec. Τὰ ἀντιχολινεστερασικὰ φάρμακα καὶ τὸ Tensilon μείωναν τὶς τιμὲς τοῦ Jitter καὶ τὴ συχνότητα ἐμφανίσεως τῆς διακοπῆς μεταβιβάσεως. Ἡ ἐνδοφλέβια χορήγηση διαζεπάμης δὲν ἄλλαζε τὶς τιμὲς τοῦ Jitter, οὔτε τὸ ποσοστὸ τῶν διακοπῶν μεταβιβάσεως.

Στοὺς 9 ἀρρώστους ποὺ ὑπέφεραν ἀπὸ μυϊκὴ δυστροφία τοῦ Duchenne ἡ πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν ἦταν σημαντικὰ αὐξημένη (3,18±0,71), οἱ

τιμὲς τοῦ Jitter ἦταν ἐλαφρὰ αὐξημένες στὸ 20% καὶ σὲ πολὺ λίγες περιπτώσεις ἦταν πολὺ μικρὲς (κάτω ἀπὸ 5 μsec).

Συγχρονισμὸς δὲν διαπιστώθηκε στὰ ἠλεκτρομυογραφήματα τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας.

Ὅλοι οἱ ἄρρωστοι μελετήθηκαν ἐπίσης μὲ τὴν κλασικὴ ἠλεκτρομυογραφία καὶ μὲ τὴ μέθοδο τῆς ἀρχῆς τοῦ καλύμματος. Ἡ ἠλεκτρομυογραφία τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας ἔδωσε περισσότερες πληροφορίες στὴ βαρεία μυασθένεια καὶ στὶς παθήσεις τῶν πρόσθιων κεράτων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στοὺς ὑγιεῖς μετρήθηκε τὸ Jitter στὸν κοινὸ ἐκτείνοντα τοὺς δακτύλους καὶ βρέθηκε μέση τιμὴ 26,13±6,88 m/sec, ἐνῶ οἱ Stalber καὶ Trontelj ἀναφέρουν μέση τιμὴ 24,6±8,30 m/sec. Τὸ Jitter μετρήθηκε ἐπίσης στὸν ἔσω πλατὺ τοῦ τετρακεφάλου, ποὺ δὲν εἶχε μελετηθεῖ μέχρι τώρα, καὶ βρέθηκε 25,93±8,48 m/sec. Αὐξημένο Jitter βρέθηκε μόνο στὸ 0,5% τῶν καταγραφέντων δυναμικῶν ὅπως εἶχε βρεθεῖ προηγούμενα ἀπὸ τὸν Stalberg (1979). Τὸ Jitter δὲν βρέθηκε νὰ αὐξάνει μὲ τὴν ἡλικία. Διακοπὴ μεταβιβάσεως δὲν βρέθηκε στὰ φυσιολογικὰ ἄτομα.

Ἡ πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν ὑπολογίστηκε στοὺς ἴδιους μῦς καὶ βρέθηκε 1,52±0,16, ἐνῶ οἱ Stalberg καὶ Trontelj (1977) βρῆκαν τιμὴ 1,49± 0,16. Ἡ πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἐμφάνιζε προοδευτικὴ αὔξηση, ὅσο μεγάλωνε ἡ ἡλικία.

Αὐτὸ τὸ εὕρημα πρέπει νὰ ὀφείλεται στὴν κατάσταση ἀπονευρώσεως καὶ ἐπανανευρώσεως τῶν γερασμένων μυϊκῶν ἰνῶν καὶ εἶναι σημαντικὴ ἡ ἱκανότητα ἀναγεννήσεως στοὺς ἐπιζῶντες κινητικοὺς νευρῶνες σὲ ἄτομα μεγάλης ἡλικίας.

Σὲ 14 ἀσθενεῖς ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ πλάγια μυατροφικὴ σκλήρυνση, τὸ Jitter βρέθηκε αὐξημένο στὸ 40% τῶν καταγραφέντων δυναμικῶν καὶ διακοπὴ μεταβιβάσεως παρατηρήθηκε στὸ 18% καὶ αὐτὸ ἀποδίδεται στὴν καθυστερημένη ἀγωγιμότητα στοὺς νεοσχηματιζόμενους κλαδίσκους τῶν νεύρων (Stalberg καὶ συν., 1975). Οἱ ἀντίστοιχες τιμὲς γιὰ τοὺς δύο ἀσθενεῖς ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ προϊοῦσα νωτιαία ἀτροφία ἦταν αὐξημένο Jitter 28% καὶ διακοπὴ μεταβιβάσεως 14% στὰ καταγραφέντα δυναμικά. Ἡ πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν βρέθηκε αὐξημένη ἐπίσης (2,79±0,47) καὶ αὐτὸ ὀφείλεται στὴν ὕπαρξη ἐπανανευρώσεως. Αὐξημένες τιμὲς πυκνότητας μυϊκῶν ἰνῶν ἦταν πιὸ ἐμφανεῖς στὶς χρόνιες καταστάσεις.

Στοὺς 10 ἀσθενεῖς ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ ἀλκοολικὴ πολυνευρίτιδα καὶ στοὺς πέντε ἀσθενεῖς ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ σύνδρομο Charcot - Marie - Tooth, καταστάσεις ὅπου ὑπάρχει κυρίως προσβολὴ τοῦ νευράξονα, τὰ εὑρήματα ἦταν

παρόμοια μὲ αὐτὰ τῶν παθήσεων τῶν προσθίων κεράτων, ἀλλὰ λιγότερο ἔντονα (τὸ Jitter ἦταν αὐξημένο στὸ 7-22% τῶν καταγραφέντων δυναμικῶν, διακοπὴ μεταβιβάσεως βρέθηκε στὸ 3-9% καὶ ἡ πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν ἦταν 1,90±3,4 — 2,23±0,41). Ἀντίθετα, στοὺς 14 ἀσθενεῖς ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ διαβητικὴ πολυνευρίτιδα, ὅπου ὑπάρχει κυρίως προσβολὴ τοῦ ἔλυτρου μυελίνης τὰ εὑρήματα ἦταν ἐλαφρῶς διαφορετικὰ ἀπὸ αὐτὰ τῶν ὑγιῶν. Ἀπὸ τὰ παραπάνω φαίνεται ὅτι ἡ μέθοδος μπορεῖ νὰ βοηθήσει στὴ διαφορικὴ διάγνωση μεταξὺ μιᾶς πολυνευρίτιδος μὲ βλάβη στὸν νευράξονα καὶ μιᾶς μὲ βλάβη στὸ ἔλυτρο μυελίνης. Τὸ σύνδρομο Charcot - Marie - Tooth δὲν ἔχει μελετηθεῖ ἀπὸ ἄλλους ἐρευνητὲς μὲ τὴν ἠλεκτρομυογραφία τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας. Οἱ Thiele καὶ Stalberg (1975) εἶχαν μελετήσει ἀσθενεῖς μὲ διαβητικὴ καὶ ἀλκοολικὴ πολυνευρίτιδα καὶ τὰ εὑρήματά μας εἶναι παρόμοια μὲ τὰ δικά τους. Στοὺς 11 ἀσθενεῖς ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ βαρεία μυασθένεια βρήκαμε τὴν πιὸ ἐντυπωσιακὴ αὔξηση στὶς τιμὲς τοῦ Jitter στὸ 56% τῶν καταγραφέντων διπλῶν δυναμικῶν (Εἰκ. 4). Διακοπὴ μεταβιβάσεως βρέθηκε στὸ 27%· αὐτὴ ἄρχισε νὰ ἐμφανίζεται μὲ τιμὲς τοῦ Jitter μεγαλύτερες ἀπὸ 65 μsec, ἀλλὰ ἦταν πολὺ συχνὴ ὅταν τὸ Jitter ἦταν μεγαλύτερο ἀπὸ 90 μsec. Ἡ μέση τιμὴ τοῦ Jitter στοὺς παραπάνω ἀσθενεῖς ἦταν 82,80±17,20 μsec. Τὸ Jitter βρέθηκε αὐξημένο ἀκόμη καὶ σὲ μῦς ποὺ δὲν ἦταν κλινικὰ προσβεβλημένοι καὶ ἔτσι, μὲ τὴ μέθοδο τῆς ἠλεκτρομυογραφίας τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας ἡ διάγνωση τῆς βαρείας μυασθένειας μπορεῖ νὰ γίνει καὶ σὲ ὑποκλινικὲς καταστάσεις ἢ σὲ ἀσθενεῖς μὲ πλήρη ὑποχώρηση τῶν συμπτωμάτων τους. Τὰ ἀντιχολινεστερασικὰ φάρμακα μείωναν τὶς τιμὲς τοῦ Jitter καὶ τὴ συχνότητα ἐμφανίσεως τῆς διακοπῆς μεταβιβάσεως καὶ ἔτσι μὲ τὴ μέθοδό μας μπορούσαμε νὰ παρακολουθήσουμε τὰ ἀποτελέσματα τῆς θεραπείας μας. Μετὰ ἐνδοφλέβιο χορήγηση Tensilon οἱ τιμὲς τοῦ Jitter μειώνονταν καὶ ἡ διακοπὴ μεταβιβάσεως μειωνόταν ἐπίσης ἢ δὲν βρίσκονταν καθόλου καὶ ἡ δοκιμασία αὐτὴ μπορεῖ νὰ χρησιμοποιηθεῖ γιὰ τὴν ἐκτίμηση τῆς καταστάσεως τοῦ ἀσθενοῦς, ὅπως ἔχουν ἀναφέρει καὶ οἱ Stalberg καὶ Trontelj (1979). Μετὰ ἐνδοφλέβιο χορήγηση Diazepam οἱ τιμὲς τοῦ Jitter καὶ ἡ διακοπὴ μεταβιβάσεως δὲν ἄλλαξαν καὶ αὐτὸ ὑποστηρίζει τὴν ἄποψη ὅτι τὸ φάρμακο αὐτὸ δὲν ἐπηρεάζει τὴ νευρομυϊκὴ σύναψη. Παρόμοια μελέτη δὲν ἔχει ἀναφερθεῖ μέχρι σήμερα.

Στοὺς 9 ἀσθενεῖς ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ μυϊκὴ δυστροφία τοῦ Duchenne ἡ πυκνότητα τῶν μυϊκῶν ἰνῶν ἦταν σημαντικὰ αὐξημένη (3,18±0,71) καὶ αὐτὸ ἦταν τὸ πιὸ χαρακτηριστικὸ εὕρημα. Παρόμοια εὑρήματα ἀναφέρθηκαν ἀπὸ τοὺς Stalberg καὶ Trontelj (1979). Οἱ τιμὲς τοῦ Jitter ἦταν ἐλαφρῶς αὐξημένες στὸ 20% τῶν καταγραφομένων διπλῶν δυναμικῶν καὶ σὲ πολὺ λίγες περιπτώσεις ἦταν πολὺ μικρές, μικρότερες ἀπὸ 5 μsec, προφανῶς λόγω καταγραφῆς ἀπὸ δύο κομμάτια μιᾶς διασχισμένης μυϊκῆς ἴνας.

Ἡ μὴ ἀνεύρεση συγχρονισμοῦ στὴ μελέτη τῶν περιστατικῶν μας ἀποκλείει τὴν ὕπαρξη «ὑπο-ομάδων» μυϊκῶν ἰνῶν μέσα στὴν κινητικὴ μονάδα καί συνηγορεῖ ὑπὲρ τῆς διάσπαρτης ἀνατομικῆς κατανομῆς τῶν μυϊκῶν ἰνῶν μέσα στὴν κινητικὴ μονάδα. Τὰ παραπάνω ὑποστηρίζονται καὶ ἀπὸ ἱστολογικὲς μελέτες σὲ ποντικούς, ὅπου δὲν βρέθηκαν «ὑποομάδες» μυϊκῶν ἰνῶν μέσα στὴν κινητικὴ μονάδα (Doyle καὶ Mayer, 1969).

Τὰ εὑρήματά μας ἀπὸ τὴν ἠλεκτρομυογραφία τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας συγκρίθηκαν μὲ αὐτὰ ἀπὸ τὴν κλασικὴ ἠλεκτρομυογραφία (Goodgold καὶ Eberstein, 1979) καὶ τῆς μεθόδου τῆς ἀρχῆς τοῦ καλύμματος (Payan, 1978, Μυλωνᾶς, 1979), καθόσο παρόμοια συγκριτικὴ μελέτη δὲν ἔχει ἀναφερθεῖ στὴ βιβλιογραφία. Ἡ ἠλεκτρομυογραφία τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας βρέθηκε ὅτι εἶναι ἡ μέθοδος ἐκλογῆς γιὰ τὴ διάγνωση τῆς βαρείας μυασθένειας, ὑπερτερεῖ ἐλαφρῶς στὴ διάγνωση τῶν παθήσεων τῶν προσθίων κεράτων, ἐνῶ δὲν δίνει περισσότερα στοιχεῖα στὶς πολυνευρίτιδες καὶ τὴ μυϊκὴ δυστροφία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ἡ ἠλεκτρομυογραφία τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας εἶναι μιὰ σχετικὰ νέα μέθοδος ποὺ δίνει χρήσιμες πληροφορίες γιὰ τὴ διάγνωση τῶν διαφόρων νευρομυϊκῶν παθήσεων καὶ κυρίως τῆς βαρείας μυασθένειας.

Ἐπίσης ἡ μέθοδος μπορεῖ νὰ χρησιμοποιηθεῖ γιὰ τὴ μελέτη τῆς μικροφυσιολογίας τῆς κινητικῆς μονάδας.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 108-118, 1982

From the 2nd Clinic of Pathology
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor L. Concouris

A STUDY ON THE IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN CHRONIC GASTRITIS AND CARCINOMA OF THE STOMACH

by
MARIA RAPTOPOULOU - GIGI

ABSTRACT

Immunological parameters concerning T and B lymphocyte function and monocyte phagocytosis were studied in 16 patients with chronic gastritis and in 30 patients with carcinoma of the stomach.

It was found that there is an impairment of the immune response in the patients with chronic gastritis which could be considered to be responsible for the greater incidence of gastric carcinoma in these patients.

INTRODUCTION

It is generally accepted that chronic gastritis is associated with an increased incidence of carcinoma of the stomach (Shearman et al., 1966, Walker et al., 1971, MacLaurin, 1979). Autoimmune mechanisms are implicated in the pathogenesis of chronic gastritis with or without pernicious anaemia.

It is also assumed that impairment of the immune response is involved in the development of cancer.

It is, therefore, tempting to speculate that the increased insidence of cancer in patients with chronic gastritis might be related to a diminished immune surveillance.

The litterature is rich in studies carried out in the last years on immune mechanisms involved in chronic gastritis and carcinoma of the stomach but a parallel study of the same parameters in both diseases is not widely performed.

The purpose of the present investigation was to study the immunological parameters in patients with chronic gastritis and carcinoma of the stomach.

PATIENTS AND METHODS

Thirty patients suffering from carcinoma of the stomach (13 female, 17 male, age range 48-75, mean age 65) and 16 patients suffering from chronic gastritis (14 female, 2 male, age range 38-78, mean age 61.87) were studied. The diagnosis was made by the clinical X-ray and endoscopical examination and was confirmed by the histological examination of biopsies obtained from the gastric mucosa.

Ten healthy subjects (7 female, 3 male, age range 49-70, mean age 59.5) were used as controls.

All patients and healthy persons underwent gastroscopy during which multiple biopsies from different sites were obtained.

a) *Histology.* Samples of gastric mucosa were taken by biopsy from different sites. Paraffin sections 5μ thick were stained with haematoxylin-eosin and examined histologically.

b) *Immunoglobulin levels of the serum and of the gastric juice.* They were assayed by the single radial immunodiffusion technique (Mancini et al., 1965) using the Tri-Partigen immunodiffusion plates (Behringwerke).

c) *Distribution of gastric mucosa plasma cells.* Gastric mucosa taken by biopsy was processed according to the method of Brandzaeg (1974). In brief, tissue was placed in PBS ph 7.4 in 4° C for 48 hrs and then dehydrated in alcohol 50° for 4.5 hrs, 75° for 4.5 hrs, 95° for 16 hrs. It was then placed in xylol for 8 hrs, embedded in liquid paraffin in 56° C for 16 hrs and finally left in room temperature until dry.

Sections 10μ thick were treated with antiserum conjugated with fluorescein (IgA, IgG and IgM, Behringwerke) according to the method of Johnson and Dorling (1977).

Sections were then examined under UV microscope and the numbers of fluorescent cells were counted per unit of tissue (Brandzaeg et al., 1974).

d) *Parietal cell autoantibodies.* The indirect immunofluorescence method of Johnson and Dorling (1977) was applied. Human gastric

mucosa was used as substrate and test sera were first diluted 1:10. Positive samples were further diluted until negative.

e) *Intrinsic factor autoantibodies.* They were measured using the passive haemagglutination technique (Bird and Wingham, 1977). Intrinsic factor was coupled to Human Group O erythrocytes by use of 2,5% aqueous solution of glutaraldeyde.

f) *Rosette forming lymphocytes.* The method of Steel et al. (1974) was used. Mononuclear cells were obtained by a density gradient (Ficell-Hypaque) centrifugation, washed and adjusted to 4×10^6 cells/ml M 199 plus FCS. One ml of mononuclear cells was mixed with SRBC, incubated at 37° C for 15′, centrifuged in 800 rpm for 5′ and left overnight at 4° C. Cells were then resuspended, fixed in methanol and stained with May Grünwald-Giemsa. The percentage of cells forming rosettes was determined after counting at least 200 lymphocytes.

g) *Serum inhibitory factors.* The serum influence on the number of rosette forming cells was tested: A. In the patients with chronic agstritis and in the controls, after incubation in AB serum from patients with carcinoma of the stomach. B. In the patients with carcinoma of the stomach after incubation in AB serum and in autologous serum.

In each case 1 ml of lymphocytes (4×10^6 cells) was incubated with serum for 1 hr in 37° C, washed and processed for rosette formation.

h) *Ig bearing Lymphocytes (B cells).* The method used was the direct immunofluorescence method of Johnson and Dorling (1977).

One ml of lymphocyte suspension was centrifuged for 5′ at 150 g. To the pellet 80μl of FITC labelled antihuman globulin diluted in PBS-azide was added. The mixture was left on ice for 30′, washed and the pellet resuspended in a drop of azide medium and transferred to a slide. The percentage of stained cells was then counted under a UV Zeiss microscope.

i) Leucocyte migration inhibition test. The Bendixen and Soborg (1969) method as it was modified by MacGuish et al. (1974) was used.

In brief, 25 ml of heparinized blood was allowed to sediment for 1 or 2 hrs. The leucocyte rich supernatant was collected and centrifuged. The pellet was washed and diluted in medium 199. Capillary tubes (25μ) were filled with the cell suspension, sealed at one end and centrifuged at 150 g for 5′. The tubes were then cut at the cell-fluid interface and positioned in a leucocyte migration chamber (Sterilin LTD). One series of at least 3 chambers was filled with the culture medium alone and a second series with the culture medium plus antigen. The chambers were sealed

and incubated at 37° C for 24 hrs. The migration area was then projected, cut and weighted. Migration inhibition was estimated as follows:

$$MIF = \frac{\text{mean migration with antigen}}{\text{mean migration without antigen}}$$

Antigens used:

1. normal gastric mucosa
2. carcinomatous gastric mucosa. Both were adjusted at a protein concentration of 10μg/ml.
3. hog intrinsic factor (Armour Pharmaceutical Co).

k) *Monocyte phagocytosis*, was estimated according to the method of Zückerman et al. (1979). One ml of mononuclear cells (1×10^7 cells) was placed in a leighton tube (Flow Lab) containing a coverslip, incubated at 37° C in 5% CO_2 for 2 hrs. Cells were then washed and reincubated with 0.1 ml SRBC (treated with Ab serum and antisheep haemolysin) in 5% CO_2 for 30′. After washing, the coverslip was removed and stained. The percentage of monocytes having phagocytosed at least 3 erythrocytes, was determined after counting 200 cells.

RESULTS

The histological examination of the biopsies taken from the 30 patients with carcinoma of the stomach revealed in 7 cases a highly differentiated, in 14 a medium grade, in 7 a low grade in 2 undifferentiated adenocarcinoma.

As the 16 patients with chronic gastritis are concerned, 4 were found to have lesions of superficial gastritis, 11 of atrophic gastritis, 2 of which had also intestinal metaplasia and 1 had gastric atrophy.

All biopsies taken from healthy subjects revealed normal gastric mucosa.

The gastroscopic findings coincided with the histological findings in 27 out of 30 patients with carcinoma of the stomach. In the remaining 3 cases a big ulcer was found and the remark «suspicious for neoplasm» was stated.

The macroscopic findings of the gastric mucosa with atrophic lesions were in agreement with the histological findings in 12 out of 16 cases of chronic gastritis. In the remaining 4 cases the mucosa was characterized as normal by gastroscopy but in the histological examination lesions of atrophic gastritis were found.

The absolute number of the circulating lymphocytes and the proportion-

al as well as the absolute number of B-lymphocytes were in normal values in the patients with carcinoma of the stomach. In the patients with chronic gastritis, a remarkable increase of the number of lymphocytes as well as the number of B-lymphocytes was found compared to the patients with cracinoma of the stomach.

As *the levels of the immunoglobulins of the serum and gastric juice and the distribution of the plasma cells of the gastric mucosa* (Table 1) are concerned in the patients with chronic gastritis, a significant decrease of serum IgG was found, whereas serum IgA ranged in normal levels. Serum IgM was significantly increased only in comparison to the patients with carcinoma of the stomach. Gastric juice IgA was only slightly increased but IgA and IgM were significantly increased. The numbers of IgG plasma cells were significantly increased whereas, IgM was slightly increased and IgA plasma cells were slightly decreased.

The levels of serum immunoglobulins in the patients with carcinoma of the stomach were normal. On the contrary, the immunoglobulins of the gastric juice were significantly increased. IgG and IgM plasma cell numbers were normal whereas, IgA plasma cells were significantly decreased.

TABLE 1.

Mean values and SD of serum and gastric juice immunoglobulins and gastric mucosa plasma cells.

Serum immunoglobulins	Normal subjects	Patients with gastritis	Patients with gastric cancer
IgA	331.5±97.5	312.0±94.9	352.6±140.2
IgG	1601.4±265.8	1319.5±345.5	1683.7±607.7
IgM	174.8±59.4	179.5±75.4	139.5±65.3
Gastric juice immunoglobulins			
IgA	31.8±6.1	41.7±19.2	78.9±64.8
IgG	15.4±3.7	31.7±26.9	111.8±72.4
IgM	8.7±0.2	25.0±15.8	45.5±27.6
Gastric mucosa plasma cells			
IgA	50.8±27.6	43.4±26.9	25.9±16.2
IgG	18.9±10.4	34.3±23.9	17.1±9.9
IgM	13.5±7.2	19.9±16.5	18.5±17.1

Gastric autoantibodies. Six out of 16 patients with chronic gastritis had positive parietal cell antibodies and 5 intrinsic factor antibodies, whereas 9 out of 30 patients with carcinoma of the stomach had positive parietal cell antibodies and 8 intrinsic factor antibodies.

Circulating T lymphocytes (Table 2) ranged in normal numbers in the patients with chronic gastritis. In contrast, the patients with carcinoma of the stomach showed a significant reduction in the percentage and absolute numbers of T lymphocytes.

Incubation of lymphocytes (Table 2) obtained from patients with carcinoma of the stomach with autologous serum, yielded in a significant reduction of E rosette forming cells whereas, when the lymphocytes were incubated with AB serum the number of rosettes was significantly increased not reaching however normal values.

Incubation of lymphocytes obtained from patients with chronic gastritis with serum from patients with carcinoma of the stomach resulted in a significant reduction of rosette formation. On the contrary, it had no effect on lymphocytes obtained from normal persons.

TABLE 2.

Mean values and SD of E rosettes before and after incubation with various sera.

	E rosettes	After incubation in cancerous serum	After incubation in AB serum
Controls	64.7±5.3	63.1±5.0	
Patients with gastritis	63.2±6.8	60.7±7.3	
Patients with gastric cancer	50.3±10.6	49.6±10.52	55.53±12.51

Specific cellular immune response against the three antigens used as measured by the MIF test are shown in figure 1.

Abnormal migration was found in 4 out of 16 patients with chronic gastritis against normal gastric mucosa ($P<0.05$), in 8 against intrinsic factor ($P<0.05$) and in 2 against cancerous gastric mucosa ($P>0.05$).

A significant proportion of patients with carcinoma of the stomach showed abnormal migration against all three antigens used (12 out of 30 against cancerous gastric mucosa, 15 against intrinsic factor and 9 against normal gastric mucosa).

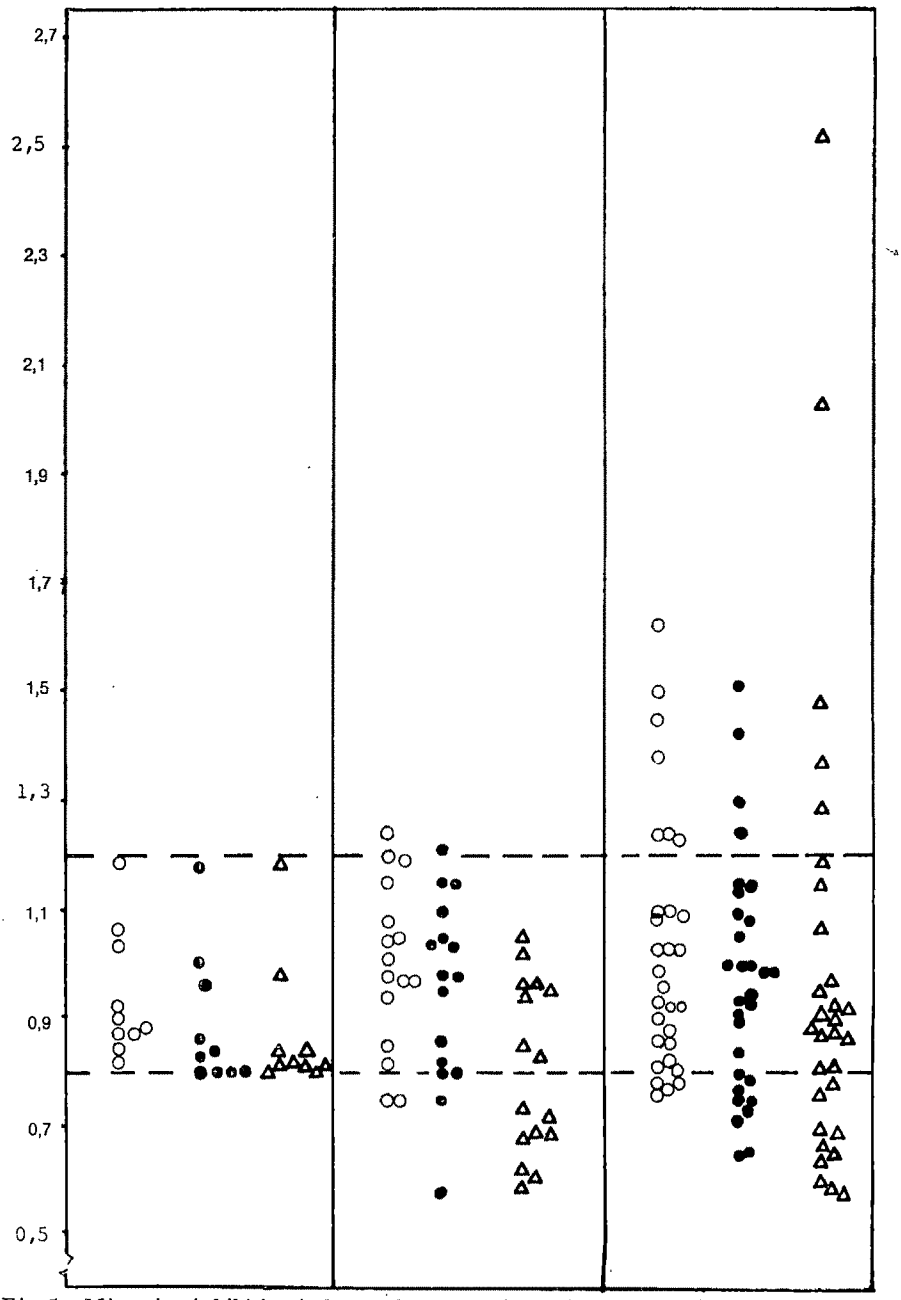


Fig. 1. Migration inhibition index against normal gastric mucosa (○), cancerous gastric mucosa (●) and intrinsic factor (Δ).

Σχῆμα 1: Γραφικὴ ἀπεικόνιση τοῦ Δείκτη Μεταναστεύσεως μὲ φυσιολογικὸ γαστρικὸ βλεννογόνο (○), καρκινωματώδη γαστρικὸ βλεννογόνο (●) καὶ ἐνδογενὴ παράγοντα (Δ) σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα καὶ σὲ ἀσθενεῖς μὲ γαστρίτιδα καὶ καρκίνο τοῦ στομάχου.

The study of monocyte phagocytosis (Table 3) showed that the patients with chronic gastritis had a significant increase in the capacity of their circulating monocytes to phagocytose SRBC. In contrast, monocytes were demonstrated to have a suppressed capacity for phagocytosis in the patients with carcinoma of the stomach.

TABLE 3.

Mean values and SD of monocyte phagocytosis.

Controls	36.2±2.35
Patients with gastritis	41.5±9.38
Patients with gastric cancer	27.9±10.20

DISCUSSION

The findings of this study concerning the numbers of lymphocytes and B lymphocytes in the patients with carcinoma of the stomach are not in agreement with other studies where a decrease of the numbers of the lymphocytes, especially the B lymphocytes, was found even in the early stages of the disease (Bone and Lauder, 1974, Sanz et al., 1978, Shukla et al., 1979).

The increased numbers of lymphocytes in the patients with chronic gastritis compared to the patients with carcinoma of the stomach is possibly due to the slightly higher production of gastric autoantibodies.

The proportion of patients with carcinoma of the stomach and positive gastric autoantibodies was slightly higher than reported by other investigators (Kravetz et al., 1967, Ungar et al., 1971).

Concerning the findings on the immunoglobulins and the distribution of plasma cells in the gastric mucosa in the patients with chronic gastritis, the increased levels of gastric juice immunoglobulins seem to be due partly to a transudation of these immunoglobulins from the blood, because only the numbers of IgG plasma cells were significantly increased. These findings are in agreement with other studies (Chen and Tobe, 1974, Camilleri et al., 1973).

The findings on serum immunoglobulin levels in the patients with carcinoma of the stomach support those of other investigators (Levy et al.,

1974, DeHoratius, 1977). On the other hand, our results on gastric juice immunoglobulins are in agreement with only one study where IgA was the only immunoglobulin studied (Levy et al., 1974). The significant increase in all immunoglobulin levels in the gastric juice is probably due to transudation as IgG and IgM plasma cells were found to be normal and IgA significantly decreased.

The decrease of the IgA plasma cells could be due to the destruction of the gastric mucosa by the neoplastic lesions, whereas the slight decrease in the patients with chronic gastritis accounts for the devel opment of a gastric cancer in these patients due to an inadequate immune response.

There is not any bibliographical data concerning the numbers of T lymphocytes in the patients with chronic gastritis. It is only mentioned that in patients with pernicious anaemia a decrease in the numbers and an abnormal T cell function is found (Das and Hoffbrand, 1970, MacLaurin et al., 1971, MacGuish et al., 1974, MacLaurin, 1979).

The reduction in T lymphocyte numbers in the patients with carcinoma of the stomach is probably due to a selective decrease of T cells since lymphopenia was not found. The findings of other workers on the numbers of T cells are conflicting. Thus, some authors showed that the reduction is slight and abnormal cellular immunity is the result of the qualitative rather than quantitative defect of T cells (Orita et al., 1976), whereas others have found a significant reduction in the numbers of circulating T lymphocytes (Klyackin, 1977, Janeva et al., 1978, Sanz et al., 1978, Shukla et al., 1979).

This reduction could be due partly to serum inhibitory factors (Shukla et al., 1979). In fact the results of the present study favor this view.

The decrease of the E rosette forming cells in the patients with chronic gastritis after incubation in serum from patients with çarcinoma of the stomach, suggest that the T lymphocytes of these patients show a qualitative defect and this could possibly be implied for the inadequate immune response and the increased frequency of gastric cancer in patients with chronic gastritis.

Our results on the migration of leucocytes in the presence of gastric antigens are in agreement with those of other investigators (Zoller et al., 1977a, 1977b), who used as antigens cancerous and normal gastric mucosa. We have not found any study in the litterature concerning specific cellular immunity against intrinsic factor in the patients with carcinoma of the stomach.

The increased capacity of monocytes to phagocytose SRBC in the patients with chronic gastritis could suggest that these cells are also involved in the pathogenesis of the disease.

On the other hand, the reduction of monocyte function in the patients with carcinoma of the stomach could be due to a) monocyte exhaustion when gastritis precedes the development of cancer b) true monocyte defect or c) secondary to serum inhibitory factors monocyte defect.

CONCLUSION

The above described findings suggest that the study of the immune response in the patients with chronic gastritis and possibly the enhancement of cellular immunity might prevent the development of the carcinoma of the stomach in patients with chronic gastritis.

REFERENCES

Bendixen, G. and *Soborg, M.* (1969): A leucocyte migration technique for in vitro detection of cellular (delayed type) hypersensitivity in man. Danish med Bull, 16:1.

Bird, G. W. G. and *Wingham, J.* (1977): Agglutination and agglutination inhibition in «Techniques in clinical immunology». Thompson, R. A. (ed.) Blackwell Scientific Publications. London, p. 43.

Bone, G. and *Lauder, I.* (1974): Cellular immunity, peripheral blood lymphocyte count and pathological studying of tumors in the gastrointestinal tract. B. J. Cancer 30:215.

Brandzaeg, P. (1974): Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components. Immunology, 26:1101.

Brandzaeg, P., Bahlien, K., Fausa, O. and *Hoel, P. S.* (1974): Immunohistochemical characterization of local immunoglobul information in ulcerative colitis. Gastroenterology, 66:1123.

Camilleri, J. P., Berault, J. and *Diebold, J.* (1973): Les immunocytes de la muqueuse gastrique. Nouv. Pres. Med., 2:2604.

Chen, S. T. and *Tobe, T.* (1974): Cellular sites of immunoglobulins. IV. Studies of antral mucosa of human stomachs. Dig. 10:177.

Das, K.C. and *Hoffbrand, A. Y.* (1970): Lymphocyte transformation in megaloblastic anaemia: morphology and DNA synthesis. B. J. Haemat. 19:459.

DeHoratius, R. J., Hosea, J. M., Van Epps, D. E., Reed, W. P., Edwards, W. S. and *Williams, R. C.* (1977): Immunologic function in human before and after hyperthermia and chemotheraphy for disseminated malignancy. J. Nat. Canc. Inst., 58:905.

Johnson, G. D. and *Dorling, J.* (1977): Immunofluorescence and immunoperoxidase techniques. In «Techniques in clinical immunology». R. A. Thompson (ed.) Blackwell Scientific Corporation. London, pp. 85-116.

Janeva, M., Janev, P. and *Grigorou, L.* (1978): Spontaneous rosette test in patients with ulcer of stomach and gastric carcinoma. Vutr. Boles, 17:97.

Klyackin, B. M. (1977): The state of the immune responsiveness in various course of stomach cancer. Vopr. Oncol., 23:72.

Kravetz, R. E., Van Noorden, S. and *Spiro, H. M. C.* (1967): Parietal cell antibodies in patients with duodenal ulcer and gastric cancer. Lancet, 1:235.

Levy, M., Petreshock, E. P., Mandell, C., Deysire, M., Katzka, I. and *Aoufses, A. H.* (1974): Response of gastric IgA in patients with gastric malignant neoplasms. Surg. Forum, 25:91.

McGuish, A. C., Urbaniac, S. J., Goldstone, A. H. and *Irvine, W. J.* (1974): PHA responsiveness and subpopulations of circulating lymphocytes in pernicious anaemia. Blood, 44:849.

McLaurin, B. P., Cooke, W. T. and *Ling, N. R.* (1971): Impaired lymphocyte reactivity against tumor cells in patients with coeliac disease. Cut, 12:794.

McLaurin, B. P. (1979): The stomach-pernicious anaemia and gastritis. In «Immunology of gastrointestinal tract. «Asquith, P. (Ed.) Churchill Livingstone. London, pp. 55-65.

Mancini, G., Carbonara, A. O. and *Heremans, J. F.* (1965): Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochem. 2:235.

Orita, K., Miwa, H., Fucuda, H., Yumura, M., Mamnami, T., Konaga, E. and *Tanaka, S.* (1976): Postoperative cell mediated immune status of gastric cancer patients. Cancer, 38:2343.

Sanz, M., Crisci, C. D., Hermandez, J. L., Subira, M. L., Voltas, J., Zornoza, G. and *Oehling, A.* (1978): Lymphocyte subpopulations in gastric cancer. Preoperative evaluation. Allergol. Immunopathol. 6:415.

Shearman, D. J. C., Finlayson, N. D. C., Wilson, R. and *Samson, R. R.* (1966): Carcinoma of the stomach and early pernicious anaemia. Lancet, 2:403.

Shukla, H. S., Whitehead, R. H. and *Hughes, L. E.* (1979): Significance of tumor mass on T-lymphocyte levels in patients with gastrointestinal cancer. Gut., 20:660.

Steel, C. M., Evans, J. and *Smith, M. A.* (1974): The sheep cell rosette test on human peripheral blood leucocytes. An analysis of some variable factors in the technique. Brit. J. Haematol., 28:245.

Ungar, B., Strickland, R. C. and *Francis, C. M.* (1971): The prevalence and significance of circulating antibodies to gastric intrinsic factor and parietal cells in gastric carcinoma. Gut., 12:903.

Walker, I. R., Strickland, R. G., Ungar, B. and *MacKay, I. R.* (1971): Simple atrophic gastritis and gastric carcinoma. Gut., 12:906.

Zoller, M., Matzku, S. and *Shultz, U.* (1977a): Leucocyte migration studies in gastric cancer detection: An approach toward improved specificity and sensitivity. J. Nat. Cancer Inst., 58:897.

Zoller, M., Matzku, S., Rapp, W. and *Shultz, U.* (1977b): A modified leucocyte migration assay as indicator of malignant and non-malignant gastric mucosal alterations. Dig., 15:897.

'Επετηρὶς 'Ιατρικῆς Σχολῆς 'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 119-127, 1982

'Από τὴ 2η Παθολογικὴ Κλινικὴ
'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Λ. Κονκουρῆς

ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

ὑπὸ

ΜΑΡΙΑΣ ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΥ-ΓΙΓΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

'Ανοσολογικοὶ παράμετροι ποὺ ἀφοροῦν τὴ λειτουργία τῶν Τ καὶ Β λεμφοκυττάρων καὶ τὴ φαγοκυττάρωση τῶν μονοπυρήνων μελετήθηκαν σὲ ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα καὶ σὲ ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου.

Τὰ ἀποτελέσματα μᾶς ἔδειξαν ὅτι οἱ ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα ἐμφάνιζαν διαταραχὴ τῆς ἀνοσοαπαντήσεως ἡ ὁποία πιθανὸν εἶναι ὑπεύθυνη γιὰ τὴν αὐξημένη συχνότητα ἐμφανίσεως καρκίνου στοὺς ἀσθενεῖς αὐτούς.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

'Η συχνὴ ἐμφάνιση καρκίνου τοῦ στομάχου σὲ ἔδαφος χρονίας γαστρίτιδας εἶναι γνωστὴ ἀπὸ πολλὰ χρόνια (Sherman καὶ συν., 1966, Walker καὶ συν., 1971, McLaurin, 1979).

'Επειδὴ αὐτοάνοσοι μηχανισμοὶ ἐμπλέκονται στὴν παθογένεση τῆς χρόνιας γαστρίτιδας καὶ στὸν καρκίνο τοῦ στομάχου ὑπάρχει ἐλλειπὴς ἀνοσοαπάντηση, τίθεται ἡ ὑπόνοια ὅτι ἡ διαταραχὴ τῆς ἀνοσοεπιτήρησης σὲ ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα εἶναι ὑπεύθυνη γιὰ τὴν ἐμφάνιση τῆς νεοπλασίας στοὺς ἀσθενεῖς αὐτούς.

'Υπάρχουν πολλὲς μελέτες στὴ διεθνὴ βιβλιογραφία ποὺ ἀναφέρονται σὲ ἀνοσολογικοὺς μηχανισμοὺς τόσο σὲ ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα, ὅσο καὶ μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου.

Δὲν ὑπάρχουν ὅμως συγκριτικὲς μελέτες τῶν δύο ὁμάδων ἀσθενῶν.

'Ο σκοπὸς τῆς παρούσας ἐργασίας ἦταν νὰ μετελήσουμε ἀνοσολογικὲς παραμέτρους σὲ ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα καὶ καρκίνο τοῦ στομάχου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ἀσθενεῖς

Μελετήσαμε 30 ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου (13 γυναῖκες, 17 ἄνδρες, διακυμάνσεις ἡλικίας 48-75, μέση ἡλικία 65) καὶ 16 ἀσθενεῖς μὲ γαστρίτιδα (14 γυναῖκες, 2 ἄνδρες, διακυμάνσεις ἡλικίας 38-78, μέση ἡλικία 61,87). Ἡ διάγνωση βασίστηκε σὲ κλινικά, ἀκτινολογικὰ καὶ γαστροσκοπικὰ εὑρήματα καὶ ἐπιβεβαιώθηκε μὲ τὴν ἱστολογικὴ ἐξέταση τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου. Ἐπὶ πλέον μελετήσαμε 10 ὑγιῆ ἄτομα (17 γυναῖκες, 3 ἄνδρες, διακυμάνσεις ἡλικίας 47-70, μέση ἡλικία 59,5) ποὺ χρησίμευσαν ὡς μάρτυρες.

Ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς καὶ οἱ μάρτυρες ὑποβλήθηκαν σὲ γαστροσκόπηση κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ὁποίας ἐλήφθησαν πολλαπλὲς βιοψίες.

Μέθοδοι

Οἱ ἀκόλουθοι παράμετροι μελετήθηκαν:

1) Ἱστολογικὴ μελέτη: Ἐλήφθησαν ἱστομετάχια ἀπὸ πολλαπλὲς βιοψίες τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου. Τομὲς παραφίνης πάχους 5 μ χρωματίσθηκαν μὲ αἱματοξυκίνη καὶ μελετήθηκαν ἱστολογικά.

2) Ἀνοσοσφαιρίνες ὀροῦ καὶ γαστρικοῦ ὑγροῦ προσδιορίζονταν μὲ τὴ μέθοδο τῆς ἁπλῆς ἀκτινοειδοῦς ἀνοσοδιαχύσεως (Mancini καὶ συν., 1965).

Χρησιμοποιήθηκαν τὰ Tri-Partigen immunodiffusion plates (Behringwerke) IgG, IgA, IgM.

3) Κατανομὴ πλασματοκυττάρων τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου

Ὁ γαστρικὸς βλεννογόνος ὑπόκειτναν σὲ ἐπεξεργασία σύμφωνα μὲ τὴ μέθοδο τοῦ Brandzaeg (1974).

Τοποθετοῦνταν σὲ BBS ph 7.4 σὲ 4°C γιὰ 48 ὧρες, ἀφυδατώνονταν σὲ ἀλκοόλη 50° γιὰ 4,5 ὧρες, 75,5° γιὰ 4,5 ὧρες καὶ 95° γιὰ 16 ὧρες. Μετὰ τὴ διαφανοποίηση σε ξυλόλη (8 ὧρες) σκηνώνονταν σὲ ὑγρὴ παραφίνη σὲ 56° C γιὰ 16 ὧρες καὶ τελικὰ τοποθετοῦνταν σὲ νέα παραφίνη καὶ παρέμεναν σὲ θερμοκρασία δωματίου γιὰ ἀποξήρανση.

Σὲ τομὲς πάχους 10μ. τοποθετοῦνταν ἀντιοροὶ συνδεδεμένοι μὲ φλουροσκεΐνη (μέθοδος τῶν Johnson καὶ Dorling 1977) καὶ ἐξετάζονταν σὲ Uv φωτισμὸ μὲ μικροσκόπιο Zeiss. Ὁ ἀριθμὸς τῶν φθοριζόντων κυττάρων καταγράφονταν ἀνὰ μονάδα ἱστοῦ.
(Brandzaeg καὶ συν. 1975).

4) Αὐτοαντισώματα ἔναντι τῶν τοιχωματικῶν κυττάρων

Χρησιμοποιήθηκε ἡ μέθοδος τοῦ ἐμμέσου ἀνοσοφθορισμοῦ (Johnson καὶ Dorling 1977). Σὰν ὑπόστρωμα χρησιμοποιήθηκε ἀνθρώπινος γαστρικὸς βλεννογόνος καὶ οἱ πρὸς ἐξέταση ὀροὶ ἀραιώνονταν ἀρχικὰ 1:10. Τὰ θετικὰ

δείγματα στὴ συνέχεια ἐξετάζονταν σὲ διαδοχικὲς ἀραιώσεις μέχρι νὰ γίνουν ἀρνητικά.

5) Αὐτοαντισώματα ἔναντι τοῦ ἐνδογενὴ παράγοντα στὸν ὀρὸ καὶ τὸ γαστρικὸ ὑγρὸ

Ἡ ἀναζήτηση τῶν αὐτοαντισωμάτων ἔγινε μὲ τὴν μέθοδο τῆς παθητικῆς αἱμοσυγκολλήσεως (Bird καὶ Wingham 1977).

Ἡ σύνδεση τοῦ ἐνδογενῆ παράγοντα στὰ ἀνθρώπινα ὁμάδας αἵματος «Ο» ἐρυθρὰ ἔγινε μὲ τὴν προσθήκη 2,5 % γλουταραλδεΰδης.

6) Τ λεμφοκύτταρα (ροζέτες) κατὰ τὴ μέθοδο τῶν Steel καὶ συν. (1974).

Ἡ ἀπομόνωση τῶν μονοπυρήνων ἐπιτυγχάνονταν μὲ φυγοκέντρηση τῶν λευκῶν μὲ Ficoll Hypaque. Μετὰ τὴ λήψη τῆς στοιβάδας τῶν λεμφοκυττάρων, φυγοκέντρηση καὶ πλύση γινόταν ἐπαναδιάλυση σὲ ἀναλογία 4×10^6 κυττάρων /ml. Ἕνα ml τῶν κυττάρων αὐτῶν ἀναμιγνύονταν μὲ ἐρυθρὰ τοῦ προβάτου. Ἀκολούθησε ἐπώαση σὲ 37°C ἐπὶ 15′, φυγοκέντρηση σὲ 800 στροφὲς γιὰ 5′ καὶ παραμονὴ σὲ 4°C γιὰ 18 ὥρες.

Μετὰ τὴν ἀνάμιξη καὶ τὴ στρώση, ἀκολουθοῦσε μονιμοποίηση καὶ χρώση μὲ May-Grunwald-Ciemsa. Ἡ ἑκατοστιαία ἀναλογία τῶν ροζετῶν προέκυπτε μετρώντας τουλάχιστον 200 λεμφοκύτταρα.

7) Ἀνασταλτικοὶ τῶν ροζετῶν παράγοντες τοῦ ὀροῦ

Ἡ ἐπίδραση τοῦ ὀροῦ στὸ σχηματισμὸ Ε ροζετῶν γινόταν ὡς ἑξῆς:

Α. Στοὺς ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα καὶ στὰ φυσιολογικὰ ἄτομα: μετὰ ἐπώαση τῶν λεμφοκυττάρων σὲ 1) ὀρὸ ΑΒ καὶ 2) ὀρὸ καρκινοπαθῶν.

Β. Στοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου μετὰ ἀπὸ ἐπώαση τῶν λεμφοκυττάρων σὲ 1) ὀρὸ ΑΒ καὶ 2) αὐτόλογο ὀρό.

Ὁ ἔλεγχος τῶν ροζετῶν γινόταν μετὰ ἀπὸ ἐπώαση 1 ml λεμφοκυττάρων (4×10^6 κύτταρα) στὸν ἀντίστοιχο ὀρὸ σὲ 37° C ἐπὶ 60′.

8) Προσδιορισμὸς Β λεμφοκυττάρων

Ἡ μέθοδος ποὺ χρησιμοποιήθηκε ἦταν τοῦ ἀμέσου ἀνοσοφθορισμοῦ (Johnson καὶ Dorling 1977).

Μετὰ ἀπὸ φυγοκέντρηση 0,5 ml λεμφοκυττάρων (2×10^6 κυττάρων/ml), προσθέτονταν στὸ ἴζημα 40 μl ἀντιολικοῦ συνδεδεμένου μὲ φλουροσκεΐνη ὀροῦ. Τὸ μίγμα παρέμενε σὲ πάγο ἐπὶ 30′, ἀκολουθοῦσε πλύση καὶ ἐπαναδιάλυση σὲ μιὰ σταγόνα καλλιεργητικοῦ ὑγροῦ, τοποθέτηση σὲ ἀντικειμενοφόρο καὶ ἐξέταση σὲ Uv φωτισμό. Ἡ ἑκατοστιαία ἀναλογία τῶν φθοριζόντων κυττάρων προέκυπτε μετὰ τὴν μέτρηση 200 τουλάχιστον λεμφοκυττάρων.

9) Ἀναστολὴ τῆς μεταναστεύσεως τῶν λευκοκυττάρων

Ἡ δοκιμασία βασίστηκε στὴ τεχνικὴ τῶν Bendixen καὶ Soborg (1969) μὲ μικρὲς παραλλαγὲς (McGuish καὶ συν. 1974).

Τὸ πλούσιο σὲ λευκοκύτταρα ὑπερκείμενο λαμβάνονταν μετὰ τὴν καθίζηση γιὰ 1 ἢ 2 ὥρες 25 ml ἡπαρινισμένου αἵματος. Μετὰ φυγοκέντρηση, πλύ-

ση καὶ ἐπαναδιάλυση σὲ καλλιεργητικὸ ὑγρό, πληροῦνταν μὲ τὸ ἐναιώρημα τριχοειδῆ σωληνάρια (25 μl), κλείνονταν στὸ ἕνα ἄκρο καὶ φυγοκεντρούνταν ἐπὶ 5′ σὲ 150 g. Τὰ σωληνάρια στὴ συνέχεια κόβονταν μεταξὺ τοῦ κυτταρικοῦ ἰζήματος καὶ τοῦ ὑγροῦ καὶ τοποθετούνταν στὰ εἰδικὰ πλαστικὰ πλακίδια. Τουλάχιστον 3 διαμερίσματα πληρούνταν μὲ καλλιεργητικὸ ὑγρὸ καὶ ἄλλα 3 μὲ καλλιεργητικὸ ὑγρὸ καὶ ἀντιγόνο.

Ἡ πλάκα ἐπωάζονταν σὲ 37° C γιὰ 24 ὧρες καὶ στὴ συνέχεια προσβάλλονταν ἡ περιοχὴ τῆς μεταναστεύσεως , κόβονταν καὶ ζυγιζόταν. Ἡ ἀναστολὴ τῆς μεταναστεύσεως προέκυπτε ἀπό τὴν ἀκόλουθη σχέση:

$$\text{Δείκτης μεταναστεύσεως} = \frac{\text{Μέση μετανάστευση μὲ ἀντιγόνο}}{\text{Μέση μετανάστευση χωρὶς ἀντιγόνο}}$$

Τὰ ἀντιγόνα ποὺ χρησιμοποιήθηκαν ἦταν:

1) Φυσιολογικὸς γαστρικὸς βλεννογόνος.

2) Καρκινωματώδης γαστρικὸς βλεννογόνος (σὲ περιεκτικότητα 10μg/ml πρωτεΐνης).

3) Χοίριος ἐνδογενὴς παράγοντας (Armour Pharmaceutical), σὲ συγκέτρωση 20 μg/ml.

10) Ἔλεγχος τῆς ἱκανότητας γιὰ φαγοκυττάρωση τῶν μονοπυρήνων τοῦ περιφερικοῦ αἵματος

Ἡ μέθοδος ποὺ χρησιμοποιήθηκε ἦταν τῶν Zuckerman καὶ συν. (1979). Ἕνα ml μονοπυρήνων (1×10^7 κύτταρα / ml) τοποθετούνταν σὲ σωληνάριο Leighton (Flow Lab) ποὺ περιεῖχε εἰδικὴ ὀρθογώνια καλυπτρίδα. Μετὰ ἐπώαση σὲ 37°C σὲ 5 % CO_2 γιὰ 2 ὧρες καὶ πλύση, ἐπωάζονταν μὲ 0,1 ml εἰδικὰ ἐπεξεργασμένα ἐρυθρὰ σὲ 37°C 5 % CO_2 γιὰ 30′. Μετὰ ἀπὸ πλύση ἀφαιρούνταν ἡ καλυπτρίδα, χρωματίζονταν μὲ May Grünwald-Giemsa καὶ ἐξετάζονταν σὲ κοινὸ μικροσκόπιο. Ἡ ἑκατοστιαία ἀναλογία τῶν μονοπυρήνων ποὺ παρουσίαζαν φαγοκυττάρωση προέκυπτε ἀπὸ τὴ μέτρηση 200 λεμφοκυττάρων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ἡ ἱστολογικὴ μελέτη τῶν βιοψιῶν τῶν ἀσθενῶν μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου ἔδειξε ὅτι 7 ἀπὸ τοὺς 30 εἶχαν ὑψηλῆς διαφοροποιήσεως, 14 μέσου βαθμοῦ, 7 κατωτέρου βαθμοῦ καὶ 2 ἀδιαφοροποίητο ἀδενοκαρκίνωμα.

Ὅσον ἀφορᾶ τὴν ὁμάδα τῆς χρονίας γαστρίτιδας, 4 ἀπὸ τοὺς 16 ἀσθενεῖς εἶχαν ἀλλοιώσεις ἐπιπολῆς, 11 ἀτροφικῆς γαστρίτιδας (2 ἀπὸ τοὺς ὁποίους εἶχαν καὶ ἐντερικὴ μεταπλασία) καὶ 1 γαστρικῆς ἀτροφίας. Ὅλες οἱ βιοψίες τῶν φυσιολογικῶν ἀτόμων ἔδειξαν φυσιολογικὸ γαστρικὸ βλεννογόνο.

Τὰ γαστροσκοπικὰ εὑρήματα συμφωνοῦσαν ἀπόλυτα μὲ τὰ ἱστολογικὰ

σὲ 27 ἀπὸ τοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου. Στοὺς ὑπόλοιπους τρεῖς ἡ γαστροσκόπηση ἔδειξε τὴν παρουσία μεγάλου ἕλκους ὕποπτου γιὰ νεοπλασία.

Τὰ μικροσκοπικὰ εὑρήματα τῶν ἀτροφικῶν ἀλλοιώσεων τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου συμφωνούσαν μὲ τὰ ἱστολογικὰ στοὺς 12 ἀπὸ τοὺς 16 ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα. Στοὺς ὑπόλοιπους 4 ἡ γαστροσκόπηση ἔδειξε φυσιολογικὸ βλεννογόνο ἐνῶ ἡ ἱστολογικὴ μελέτη ἀποκάλυψε τὴν παρουσία ἀτροφικῶν ἀλλοιώσεων.

Ὁ ὁλικὸς ἀριθμὸς τῶν λεμφοκυττάρων, ἡ ἑκατοστιαία ἀναλογία καὶ ὁ ὁλικὸς ἀριθμὸς τῶν Β' λεμφοκυττάρων κυμαίνονταν σὲ φυσιολογικὰ ἐπίπεδα στοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου. Στοὺς ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα διαπιστώθηκε σημαντικὴ αὔξηση τῶν λεμφοκυττάρων καὶ τῶν Β λεμφοκυττάρων σὲ σύγκριση μὲ τοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου.

Ὅσον ἀφορᾶ τὰ *ἐπίπεδα τῶν ἀνοσοσφαιρινῶν τοῦ ὀροῦ καὶ τοῦ γαστρικοῦ ὑγροῦ καὶ τὴν κατανομὴ τῶν πλασματοκυττάρων τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου* (Πίνακας 1), διαπιστώθηκε ὅτι οἱ ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα παρουσίαζαν στὸν ὀρὸ σημαντικὴ ἐλάττωση τῆς 1gG ἀνοσοσφαιρίνης, φυσιολο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Μέσες τιμὲς καὶ τυπικὲς ἀποκλίσεις ἀνοσοσφαιρινῶν ὀροῦ, γαστρικοῦ ὑγροῦ καὶ πλασματοκυττάρων γαστρικοῦ βλεννογόνου.

	Φυσιολογικὰ ἄτομα	Ἀσθενεῖς μὲ γαστρίτιδα	Ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο
Ἀνοσοσφαιρίνες ὀροῦ			
IgA	331.5±97.5	312.0±94.9	352.6±140.2
IgG	1601.4±265.8	1319.5±345.5	1683.7±607.7
IgM	174.8±59.4	179.5±75.4	139.5±65.3
Ἀνοσοδφαιρίνες γαστρικοῦ ὑγροῦ			
IgA	31.8±6.1	41.7±19.2	78.9±64.8
IgG	15.4±3.7	31.7±26.9	111.8±72.4
IgM	8.7±0.2	25.0±15.8	45.5±27.6
Πλασματοκύτταρα γαστρικοῦ βλεννογόνου			
IgA	50.8±27.6	43.4±26.9	25.9±16.2
IgG	18.9±10.4	34.3±23.9	17.1±9.9
IgM	13.5±7.2	19.9±16.5	18.5±17.1

γική IgA καὶ σημαντικὴ αὔξηση τῆς IgM ἀνοσοσφαιρίνης. Στὸ γαστρικὸ ὑγρό, ἡ IgA παρουσίαζε μικρὴ αὔξηση, ἐνῶ οἱ ἀνοσοσφαιρίνες IgG καὶ IgM σημαντικὴ αὔξηση. Σημαντικὴ αὔξηση βρέθηκε μόνο τῶν IgG πλασματοκυττάρων τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου, τὰ IgM πλασματοκύτταρα ἦταν λίγο αὐξημένα καὶ τὰ IgA παρουσίαζαν μικρὴ ἐλάττωση. Τὰ ἐπίπεδα τῶν ἀνοσοσφαιρινῶν τοῦ ὀροῦ ἦταν φυσιολογικὰ στοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου. Στὸ γαστρικὸ ὅμως ὑγρὸ διαπιστώθηκε σημαντικὴ αὔξηση καὶ τῶν τριῶν ἀνοσοσφαιρινῶν. Τὰ IgM καὶ IgG πλασματοκύτταρα τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου ἦταν σὲ φυσιολογικὴ ἀναλογία ἐνῶ τὰ IgA παρουσίαζαν σημαντικὴ ἐλάττωση.

Γαστρικὰ αὐτοαντισώματα: Διαπιστώθηκε ὅτι 6 ἀπὸ τοὺς 16 ἀσθενεῖς μὲ χρόνια γαστρίτιδα εἶχαν θετικὰ αὐτοαντισώματα ἔναντι τῶν τοιχωματικῶν κυττάρων καὶ 5 ἔναντι τοῦ ἐνδογενὴ παράγοντα.

Ἐννέα ἀπὸ τοὺς 30 ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου εἶχαν θετικὰ αὐτοαντισώματα ἔναντι τῶν τοιχωματικῶν κυττάρων καὶ 8 ἔναντι τοῦ ἐνδογενὴ παράγοντα.

Ὁ ἀριθμὸς τῶν κυκλοφορούντων Τ λεμφοκυττάρων (πίνακας 2) κυμαίνονταν σὲ φυσιολογικὰ ἐπίπεδα στοὺς ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα ἐνῶ παρουσίαζαν σημαντικὴ ἐλάττωση στοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου.

Ἐπώαση τῶν λεμφοκυττάρων τῶν ἀσθενῶν μὲ χρονία γαστρίτιδα καὶ τῶν φυσιολογικῶν ἀτόμων σὲ ὀρὸ καρκινοπαθῶν εἶχε σὰν ἀποτέλεσμα σημαντικὴ ἐλάττωση τοῦ ἀριθμοῦ τῶν ροζετῶν μόνο τῶν ἀσθενῶν μὲ γαστρίτιδα.

Ἐπώαση τῶν λεμφοκυττάρων τῶν ἀσθενῶν μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου σὲ αὐτόλογο ὀρὸ εἶχε σὰν ἀποτέλεσμα σημαντικὴ ἐλάττωση τῶν ροζετῶν ἐνῶ ἀντίθετα ἐπώαση σὲ ὀρὸ AB εἶχε σὰν ἀποτέλεσμα σημαντικὴ αὔξηση (ἡ ὁποία ὅμως δὲν ἔφτανε τὰ φυσιολογικὰ ἐπίπεδα).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Μέσες τιμὲς καὶ τυπικὲς ἀποκλίσεις τῶν Ε ροζετῶν πρὶν καὶ μετὰ τὴν ἐπίδραση ἀνασταλτικῶν παραγόντων τοῦ ὀροῦ.

	Ε ροζέτες	Μετὰ ἐπώαση σὲ ὀρὸ καρκινοπαθῶν	Μετὰ ἐπώαση σὲ ὀρὸ AB
Φυσιολογικὰ ἄτομα	64.7±5.3	63.1±5.0	
Ἀσθενεῖς μὲ γαστρίτιδα	63.2±6.8	60.7±7.3	
Ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου	50.3±10.6	49.6±10.52	55.53±12.51

Τὰ εὑρήματα ἀπὸ τὸν *ἔλεγχο τῆς εἰδικῆς κυτταρικῆς ἀνοσίας* ἔναντι τῶν τριῶν ἀντιγόνων φαίνονται στὸ σχῆμα 1.

Παθολογικὴ μετανάστευση βρέθηκε σὲ 4 ἀπὸ τοὺς 16 ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα ἔναντι τοῦ φυσιολογικοῦ βλεννογόνου ($P<0,05$), σὲ 8 ἔναντι τοῦ ἐνδογενῆ παράγοντα ($P<0,05$) καὶ σὲ 2 ἔναντι τοῦ καρκινωματώδους γαστρικοῦ βλεννογόνου ($P>0,05$).

Σημαντικὸ ποσοστὸ τῶν ἀσθενῶν μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου παρουσίασε παθολογικὴ μετανάστευση ἔναντι καὶ τῶν τριῶν ἀντιγόνων ποὺ χρησιμοποιήθηκαν (12 ἀπὸ τοὺς 30 ἔναντι τοῦ καρκινωματώδους γαστρικοῦ βλεννογόνου 15 ἔναντι τοῦ ἐνδογενοῦς παράγοντα καὶ 9 ἔναντι τοῦ φυσιολογικοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου).

Ἡ μελέτη τῆς *ἱκανότητας τῶν μονοπυρήνων γιὰ φαγοκυττάρωση* (πίνακας 3) ἔδειξε ὅτι οἱ ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα παρουσίαζαν σημαντικὴ αὔξηση ἐνῶ, ἀντίθετα, οἱ ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου παρουσίαζαν σημαντικὴ ἐλάττωση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

Μέσες τιμὲς καὶ τυπικὲς ἀποκλίσεις τῶν μονοπυρήνων ποὺ παρουσίαζαν φαγοκυττάρωση.

Φυσιολογικὰ ἄτομα	36.2 ± 2.35
Ἀσθενεῖς μὲ γαστρίτιδα	41.5 ± 9.38
Ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου	27.9 ± 10.20

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τὰ εὑρήματα τῆς παρούσης ἐργασίας ποὺ ἀναφέρονται στὸν ἀριθμὸ τῶν ὁλικῶν λεμφοκυττάρων καὶ τῶν Β λεμφοκυττάρων στοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου δὲν συμφωνοῦν μὲ ἄλλες μελέτες στὶς ὁποῖες διαπιστώθηκε ἐλάττωση τοῦ ἀριθμοῦ τῶν ὁλικῶν καὶ Β λεμφοκυττάρων, ἤδη ἀπὸ τὰ ἀρχικὰ στάδια τῆς νόσου (Bone καὶ Lauder, 1974), (Sanz καὶ συν., 1978, Shukla καὶ συν., 1979).

Ἡ αὔξηση τοῦ ἀριθμοῦ τῶν λεμφοκυττάρων στοὺς ἀσθενεῖς μὲ χρόνια γαστρίτιδα σὲ σύγκριση μὲ τοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου πιθανὸν ὀφείλεται στὴ μεγαλύτερη παραγωγὴ αὐτοαντισωμάτων στοὺς ἀσθενεῖς αὐτούς.

Τὸ ποσοστὸ τῶν ἀσθενῶν μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου καὶ θετικὰ αὐτο-

αντισώματα βρέθηκε μεγαλύτερο ἀπὸ ὅτι ἀναφέρεται ἀπὸ ἄλλους ἐρευνητὲς (Kravetz καὶ συν., 1971, Ungar καὶ συν., 1971).

Ὅσον ἀφορᾶ τὰ εὑρήματα τῆς μελέτης αὐτῆς γιὰ τὶς ἀνοσοσφαιρίνες τοῦ ὀροῦ καὶ τοῦ γαστρικοῦ ὑγροῦ καὶ τὴν κατανομὴ τῶν πλασματοκυττάρων τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου στοὺς ἀσθενεῖς μὲ γαστρίτιδα, ἡ αὔξηση τῶν ἀνοσοσφαιρινῶν στὸ γαστρικὸ ὑγρὸ θὰ πρέπει νὰ ὀφείλεται καὶ σὲ διάχυση ἀπὸ τὸ αἷμα ἐφόσον μόνο τὰ IgG πλασματοκύτταρα τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου βρέθηκαν σημαντικὰ αὐξημένα.

Τὰ εὑρήματα αὐτὰ συμφωνοῦν μὲ ἄλλες μελέτες (Chen καὶ Tobe, 1974, Camilleri καὶ συν., 1973).

Τὰ εὑρήματα ὅσον ἀφορᾶ τὰ ἐπίπεδα τῶν ἀνοσοσφαιρινῶν τοῦ ὀροῦ στοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου συμφωνοῦν μὲ τὰ εὑρήματα ἄλλων ἐρευνητῶν (Levy καὶ συν., 1974, De Horatius, 1977)., Παράλληλα τὰ εὑρήματα ὅσον ἀφορᾶ τὶς ἀνοσοσφαιρίνες τοῦ γαστρικοῦ ὑγροῦ μποροῦν νὰ συγκριθοῦν μὲ μία μόνο μελέτη στὴν ὁποία ἡ IgA ἦταν ἡ μόνη ἀνοσοσφαιρίνη ποὺ μελετήθηκε (Levy καὶ συν., 1974).

Ἡ αὔξηση καὶ τῶν τριῶν ἀνοσοσφαιρινῶν τοῦ γαστρικοῦ ὑγροῦ στοὺς ἀσθενεῖς αὐτοὺς μᾶλλον ὀφείλεται σὲ διάχυση ἀπὸ τὸ αἷμα ἐφόσον τὰ IgM πλασματοκύτταρα ἦταν φυσιολογικὰ καὶ τὰ IgA σημαντικὰ ἐλαττωμένα.

Ἡ ἐλάττωση τῶν IgA πλασματοκυττάρων τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου δυνατὸν νὰ ὀφείλεται στὴν καταστροφὴ τοῦ βλεννογόνου ἀπὸ τὴ νεοπλασία. Ἀπὸ τὴν ἄλλη πλευρά, ἡ ἐλάττωση τῶν κυττάρων αὐτῶν —ἔστω καὶ μικρὴ— στοὺς ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα πιθανὸν νὰ ἐνοχοποιεῖται γιὰ τὴν ἀνεπαρκὴ τοπικὴ ἀνοσοαπάντηση στὴ γένεση τοῦ καρκίνου.

Τὰ εὑρήματα τῆς μελέτης αὐτῆς ποὺ ἀφοροῦν τὸν ἀριθμὸ τῶν κυκλοφορούντων Τ λεμφοκυττάρων στοὺς ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα δὲν μποροῦν νὰ συγκριθοῦν ἐπειδὴ δὲν βρήκαμε παρόμοια ἐργασία στὴν προσιτὴ βιβλιογραφία ἂν καὶ ἐλάττωση τοῦ ἀριθμοῦ καὶ τῆς λειτουργίας τους ἀναφέρεται σὲ ἀσθενεῖς ὅμως μὲ κακοήθη ἀναιμία (Das καὶ Hoffbrand, 1970, MacLaurin καὶ συν., 1971, MacGuish καὶ συν., 1974, MacLaurin, 1979).

Ἡ ἐλάττωση τῶν Τ λεμφοκυττάρων στοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου θὰ πρέπει νὰ ὀφείλεται σὲ ἐκλεκτικὴ ἐλάττωση τῶν κυττάρων αὐτῶν ἐφόσον δὲν συνυπῆρχε λεμφοπενία. Ὑπάρχει διχογνωμία μεταξὺ τῶν ἐρευνητῶν ὡς πρὸς τὸν ἀριθμὸ τῶν Τ λεμφοκυττάρων., Ἔτσι, ὁρισμένοι πιστεύουν ὅτι ἡ βλάβη ἔγκειται σὲ ποιοτικὴ καὶ ὄχι ποσοτικὴ διαταραχὴ τῶν Τ λεμφοκυττάρων (Orita καὶ συν., 1976), ἐνῶ ἄλλοι ὅτι ὑπάρχει ἐλάττωση τοῦ ἀριθμοῦ τῶν κυττάρων αὐτῶν (Klyackin, 1977, Janeva καὶ συν., 1978, Sanz καὶ συν., 1978, Shukla καὶ συν., 1979).

Ἡ ἐλάττωση αὐτὴ δυνατὸν νὰ ὀφείλεται στὴν παρουσία ἀνασταλτικῶν παραγόντων στὸν ὀρὸ (Shukla καὶ συν., 1979).

Τὰ εὑρήματα τῆς παρούσας ἐργασίας ἐνισχύουν τὴν ἄποψη κὐτή.

Ἡ ἐλάττωση τοῦ ἀριθμοῦ τῶν ροζετῶν στοὺς ἀσθενεῖς μὲ χρόνια γαστρίτιδα μετὰ ἀπὸ ἐπώαση σὲ ὀρὸ καρκινοπαθῶν συνηγορεῖ ὅτι τὰ Τ λεμφοκύτταρα τῶν ἀσθενῶν αὐτῶν παρουσίαζαν μία ποιοτικὴ ἀνωμαλία ἡ ὁποία πιθανὸν εἶναι ὑπεύθυνη γιὰ τὴν ἀνεπαρκὴ —κυτταρικοῦ τύπου— ἀνοσοαπάντηση καὶ τὴν αὐξημένη συχνότητα καρκίνου σὲ ἔδαφος χρονίας γαστρίτιδας.

Ὅσον ἀφορᾶ τὴ μετανάστευση τῶν λευκοκυττάρων παρουσία γαστρικῶν ἀντιγόνων, τὰ εὑρήματά μας συμφωνοῦν μὲ τὰ εὑρήματα ἄλλων ἐρευνητῶν (Zoller καὶ συν., 1977α, 1977β) οἱ ὁποῖοι χρησιμοποίησαν σὰν ἀντιγόνα καρκινωματώδη καὶ φυσιολογικὸ γαστρικὸ βλεννογόνο. Ὅσον ἀφορᾶ τὴν κυτταρικὴ ἀνοσία ἔναντι τοῦ ἐνδογενῆ παράγοντα δὲν βρήκαμε παρόμοια μελέτη στὴν προσιτὴ βιβλιογραφία.

Ἡ αὐξημένη ἱκανότητα τῶν μονοπυρήνων γιὰ φαγοκυττάρωση στοὺς ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα δυνατὸν νὰ ἐνοχοποιηθεῖ στὴν παθογένεια τῆς νόσου.

Ἀπὸ τὴν ἄλλη πλευρά, ἡ ἐλάττωση τῆς φαγοκυτταρικῆς ἱκανότητας τῶν μονοπυρήνων στοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρκίνο τοῦ στομάχου δυνατὸν νὰ ὀφείλεται: α) σὲ ἐξάντληση τῶν μονοπυρήνων ὅταν ὁ καρκίνος ἀναπτύσσεται σὲ ἔδαφος χρονίας γαστρίτιδας, β) σὲ πρωτοπαθὴ βλάβη τῶν μονοπυρήνων ἢ γ) σὲ δευτερογενὴ διαταραχὴ ἀπὸ ἐπίδραση ἀνασταλτικῶν παραγόντων τοῦ ὀροῦ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τὰ εὑρήματα τῆς παρούσας μελέτης συνηγοροῦν ὅτι ὁ ἔλεγχος τῶν ἀνοσολογικῶν παραμέτρων στοὺς ἀσθενεῖς μὲ χρονία γαστρίτιδα καὶ πιθανὸν ἡ ἐνίσχυση τῆς κυτταρικῆς ἀνοσίας θὰ μποροῦσε νὰ προλάβει ἢ νὰ καταστείλει τὴ γένεση τοῦ καρκίνου στὴν ὁμάδα αὐτὴ τῶν ἀσθενῶν μὲ τὴ μεγαλύτερη πιθανότητα ἀναπτύξεως καρκίνου.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 128-139, 1982

From the 2nd Clinic of Psychiatry and Neurology
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor I. Logothetis

A COMPARATIVE STUDY OF THE GREEK PERSONALITY WITH THE MINNESOTA MULTIPHASIC PERSONALITY INVENTORY (MMPI)

by
NIKOLAS MANOS

ABSTRACT

The psychological test «MMPI» (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) was standardized in Greece by introducing it also in Greek language and an attempt was made to compare cross-culturally the Greeks and Americans.

INTRODUCTION

The Minnesota Multiphasic Personality (MMPI) Inventory is a psychological test introduced by Hathaway and McKinley (1940) in USA. The test contains 566 statements (items) which are answered as «True», «False» or «Cannot Say» and which after scoring analyze the personality in 14 basic scales, 76 subscales and 455 special scales. The schematic presentation of the elevations of the 14 basic scales constitutes the MMPI profile of the personality. This test has been widely applied in different institutes and countries both as a diagnostic test of psychopathology and as a research instrument of personality characteristics.

Since MMPI had not yet been standardized in Greece, an attempt was undertaken to introduce it also in Greek language and furthermore to compare cross-culturally the Greeks and Americans with it.

SUBJECTS AND METHODS

The English text of the MMPI, as it is formulated in its Booklet

form by Hathaway and McKinley (1943), was translated in Greek by a team of two bilinguals and two English speaking psychiatrists. A back translation (Werner and Campbell, 1970, Sechrest et al., 1970) was performed from Greek into English, in which 9 bilinguals took part, and the final check of the translation was also performed by bilinguals. After a pre-test field study, a test-retest bilingual study followed, in which 26 bilinguals took both the American and the Greek version of the test. The results of the bilingual study showed that the Greek version of the test could be considered equivalent to the American original: high correlation coefficients of the scales (.67 to .93, STREAMLINED computer program output), high item endorsement stability (88.7%, TALLY output) and high similarity in the high point codes and the mean profiles (STREAMLINED output) between the two versions were found.

The standardization took place in the city of Thessaloniki (population close to one million) located in Northern Greece. In all, 512 Greeks between 16 and 65 years of age, 255 men and 257 women took the Greek version of the test; 51.76% of the sample were University students. The representative Greek of this sample, man or woman, was around 25 years old, had had 15 years of schooling and he (she) was a student at the University or a professional. The analysis of the data was conducted in the University of Thessaloniki Univac 1100 computer. The programs that we used were the following: CHECK, ORDER, TALLY, STREAMLINED, and SCOREMOD (Butcher and Pancheri, 1976).

Mean Raw Scores (K and Non K-Corrected), Standard Deviations, Maximum and Minimum Scores for all scales, Scale Correlations and Scale Distributions, were computed both for Greek normal men and women. T_1 and T_2 Conversion Tables were plotted using the Greek norms.

Following the standardization procedure, Mean Profiles for Greek males and females were plotted following the T-score conversion Tables in Appendix H of the MMPI Handbook (Dahlstrom et al., 1972) and were compared against the original Minnesota sample. We also performed a second comparison with a more recent normal sample of American freshmen students (Loper et al., 1968), whose age and educational characteristics were closer to our normal sample than those of the original Minnesota sample. Finally, an item endorsement study was conducted between the Greek normal sample and an American sample of college students (Loper et al., 1968, as reported in Butcher and Pancheri, 1976) by using program ITCOM. This program performs chi-square tests of significance for each pair of items in the comparison and also provides a table,

where the distribution of the percentage difference between the groups is plotted.

RESULTS

Mean Raw Scores (K and Non K-Corrected), Standard Deviations and the Maximum and Minimum Scores of the Greek Normal Sample are depicted in tables 1 and 2 (SCOREMOD output). The Scale Correlations of

TABLE 1

Mean Raw Scores (K and Non-K-Corrected), Standard Deviations, Maximum and Minimum Scores for Greek Normal Males (N=255).

Scale	Mean Raw Score	SD	Maximum Score	Minimum Score
L	4.624	2.467	13.	0.
F	9.067	5.607	35.	0.
K	11.765	4.323	24.	3.
Hs	7.627	4.488	25.	0.
D	23.976	4.784	40.	13.
Hy	21.004	4.736	37.	10.
Pd	19.361	5.239	36.	8.
Mf	26.769	4.665	42.	14.
Pa	10.694	3.917	27.	2.
Pt	16.706	8.819	43.	0.
Sc	19.329	10.101	52.	2.
Ma	19.200	4.894	34.	7.
Si	31.063	7.722	51.	14.
Hs+.5K	13.510	4.258	28.	4.
Pd+.4K	24.067	4.888	40.	11.
Pt+ 1K	28.471	6.631	48.	17.
Sc+ 1K	31.094	7.978	56.	16.
Ma+.2K	21.553	4.599	35.	10.

the Greek sample (also SCOREMOD output) were analogous to the American ones in size and direction: e.g. high correlation between Pd and Sc, very high correlation between Pt and Sc, positive correlation between Pt and Hs, D and Hy, negative correlation between Pt or Sc and K. The distributions of scores for the different MMPI scales were also analogous to the American ones: generally they are symmetrical and resemble the normal distribution. The distribution of scale F is positively skewed and the distributions for scales Pt, Sc and Si are very flat.

TABLE 2

Mean Raw Scores (K and Non-K-Corrected), Standard Deviations, Maximum and Minimum Scores for Greek Normal Females (N=257).

Scale	Mean Raw Score	SD	Maximum Score	Minimum Score
L	3.973	2.043	9.	0.
F	9.969	5.675	26.	1.
K	10.315	3.858	23.	2.
Hs	10.537	5.374	27.	1.
D	26.144	5.181	42.	13.
Hy	22.837	5.560	38.	9.
Pd	20.525	5.716	34.	5.
Mf	34.821	4.001	44.	24.
Pa	12.121	4.370	25.	2.
Pt	19.786	8.729	41.	2.
Sc	22.720	11.435	51.	1.
Ma	19.712	5.088	32.	7.
Si	33.171	7.436	52.	16.
Hs+.5K	15.695	5.059	30.	5.
Pd+.4K	24.651	5.485	38.	8.
Pt+ 1K	30.101	6.985	48.	14.
Sc+ 1K	33.035	9.736	61.	15.
Ma+.2K	21.775	4.813	33.	9.

Figures 1 and 2 present the Mean Profile Comparison of Greek normal men and women (plotted using the above norms) to the original sample of Minnesota (represented by the line corresponding to score 50 for all scales) and to the more recent sample of freshmen students of the University of Minnesota. The most general observation that can be made is that all mean scale scores fall above the mean of the original Minnesota normative group, one standard deviation on the average. The more prominent scale elevations are in scales D, Sc, Mf and Pd in the males and Sc, D, Pd and Pa in the females. The differences, though, are less prominent with the more recent American group. The most elevated scales in both comparisons are D, Sc and F in the males and D, Sc, Hs and F in the females. We note that scales L and K are quite low pointing probably toward a reliable attitude of the Greek subjects toward the test in terms of sincerity and defensive attitude.

The interpretation of the scale elevations in the Greek profile presents the average Greek male or female as somewhat more unconventional in his (her) thinking than the average American male or female, even to

the point of admitting some strange thoughts and also more worried and depressed. Furthermore, the average Greek male seems more impulsive and having greater difficulty to abide by the law, more socially

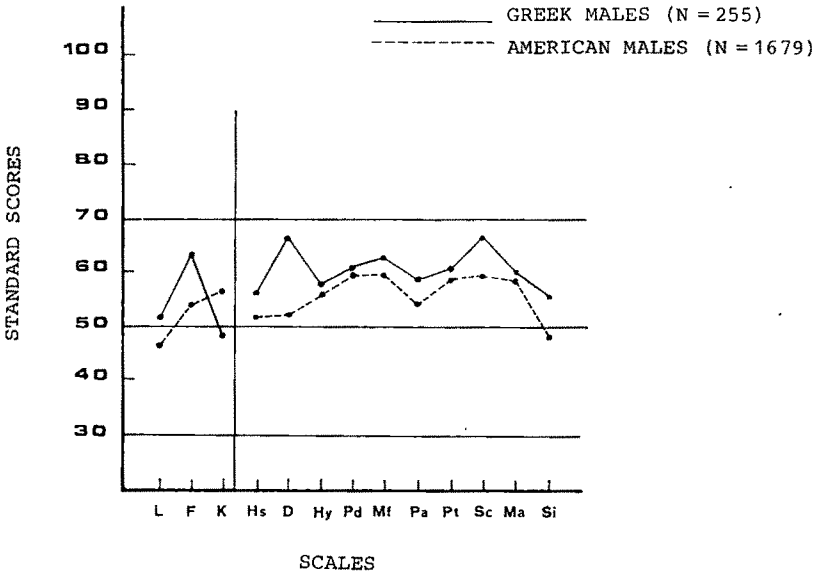


Fig. 1. Mean profile comparison between Greek Normal Males and American College Males.

Σχῆμα 1. Συγκριτικὴ ἀπεικόνιση τῶν μέσων διαγραμμάτων προσωπικότητας φυσιολογικῶν Ἑλλήνων ἀνδρῶν καὶ φυσιολογικῶν Ἀμερικανῶν.

sensitive and suspicious, with hypochondriacal, phobic and obsessive tendencies and more introverted; at the same time, though, he seems to have a broader range of interests and a higher energy level. The average Greek female appears, also, more impulsive and having difficulty to abide by the law, with more hypochondriacal, phobic and obsessive tendencies, prominently suspicious and socially sensitive, prominently introverted, but also with higher energy level than the American.

Tables 3 and 4 present the distribution of the items according to the endorsement percentage differences between the two samples. Their inspection points toward a basic similarity between the two countries, since most of the items are gathered in the base of the tables, below the level of 15-20% difference, which also corresponds roughly to the level of significance (Butcher and Pancheri, 1976).

This basic similarity of the personalities was further enhanced by

the computation of the correlation coefficients between item endorsement percentages of the samples, which proved to be quite high, r=.82 for males and .73 for females. Both from the study of the tables and the correlation coefficients, it appears that there is less similarity between the females in the two samples, than between the males.

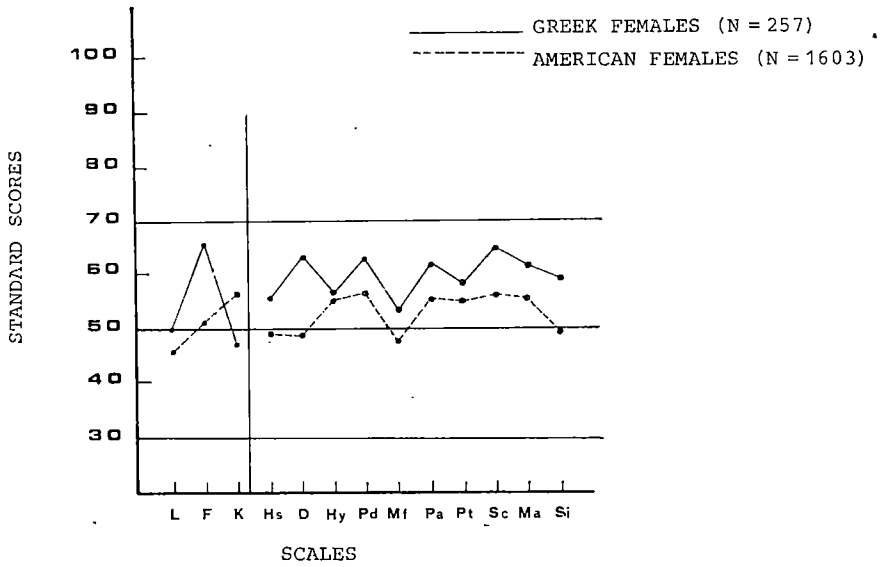


Fig. 2. Mean profile comparison between Greek Normal Females and American College Females.

Σχῆμα 2. Συγκριτικὴ ἀπεικόνιση τῶν μέσων διαγραμμάτων προσωπικότητας φυσιολογικῶν Ἑλληνίδων γυναικῶν καὶ φυσιολογικῶν Ἀμερικανίδων.

For a more detailed investigation of cross-cultural differences, we proceeded to isolate the items particularly indicative of such differences. Such items had to 1) present a statistically significant difference in the output of program ITCOM at the level of .01 and beyond 2) be located beyond the 15% level in Tables 3 and 4, and 3) satisfy criteria 1) and 2) in both sexes. These items have been called «extreme» by Butcher and Pancheri (1976), who also proposed the above criteria.

In all 195 items in the male sample and 260 items in the female sample showed statistically significant differences at the .05 level; 114 and 188 items respectively showed statistically significant differences at the .01 level and beyond. The greater number of differences in the female sample is obvious. From these items only 96 were considered «ex-

TABLE 3

MMPI Item Booklet Numbers Distributed according to the Percentage Difference for a True Response between Greek Normal Males (N=255) and American Normal Males (N=3.278).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

Κατανομὴ τῶν ἀντικειμένων τοῦ MMPI ἀνάλογα μὲ τὸ ἐπίπεδο τῆς ἐπὶ τοῖς ἑκατὸ διαφορᾶς τους ἀνάμεσα σὲ φυσιολογικοὺς Ἕλληνες ἄνδρες (N=255) καὶ φυσιολογικοὺς Ἀμερικανοὺς ἄνδρες (N=3.278).

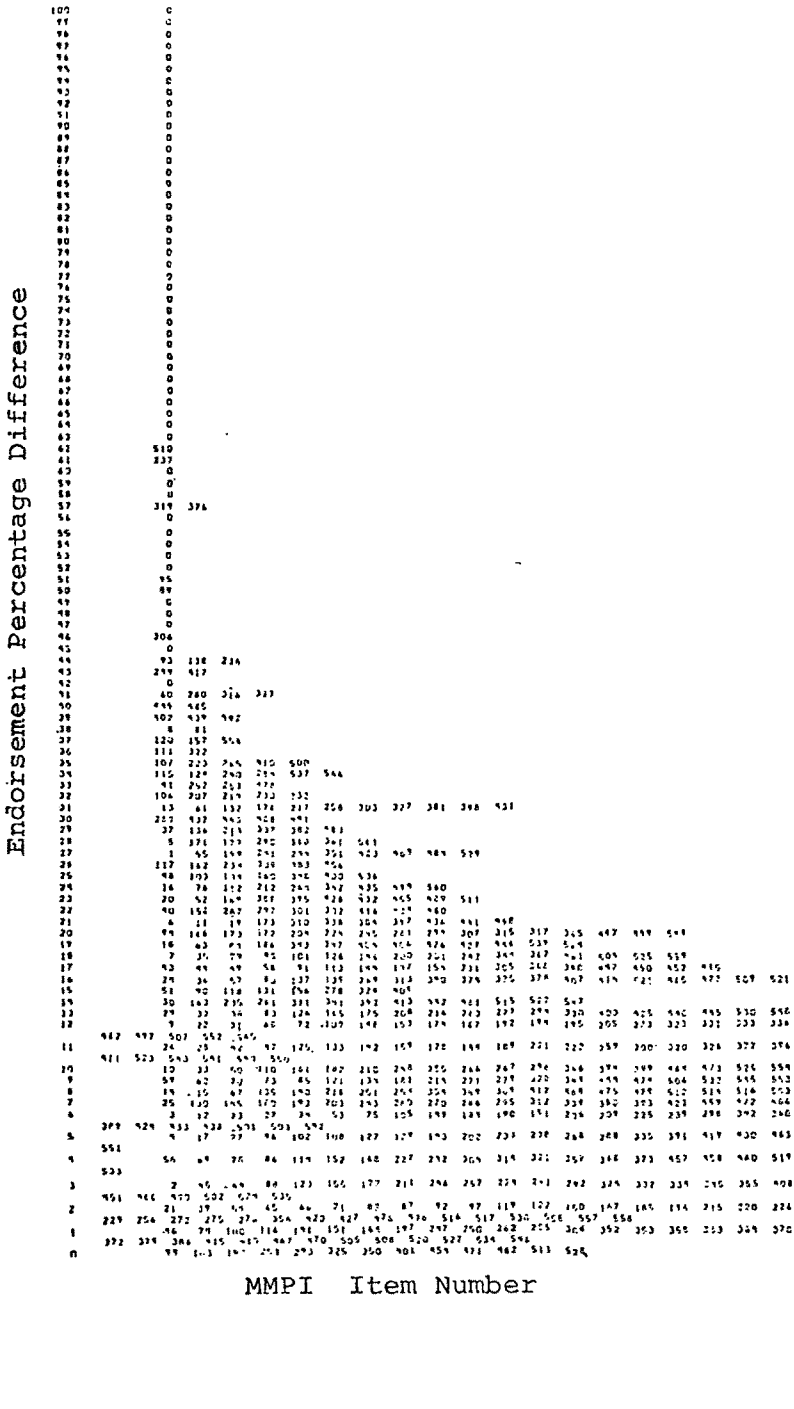
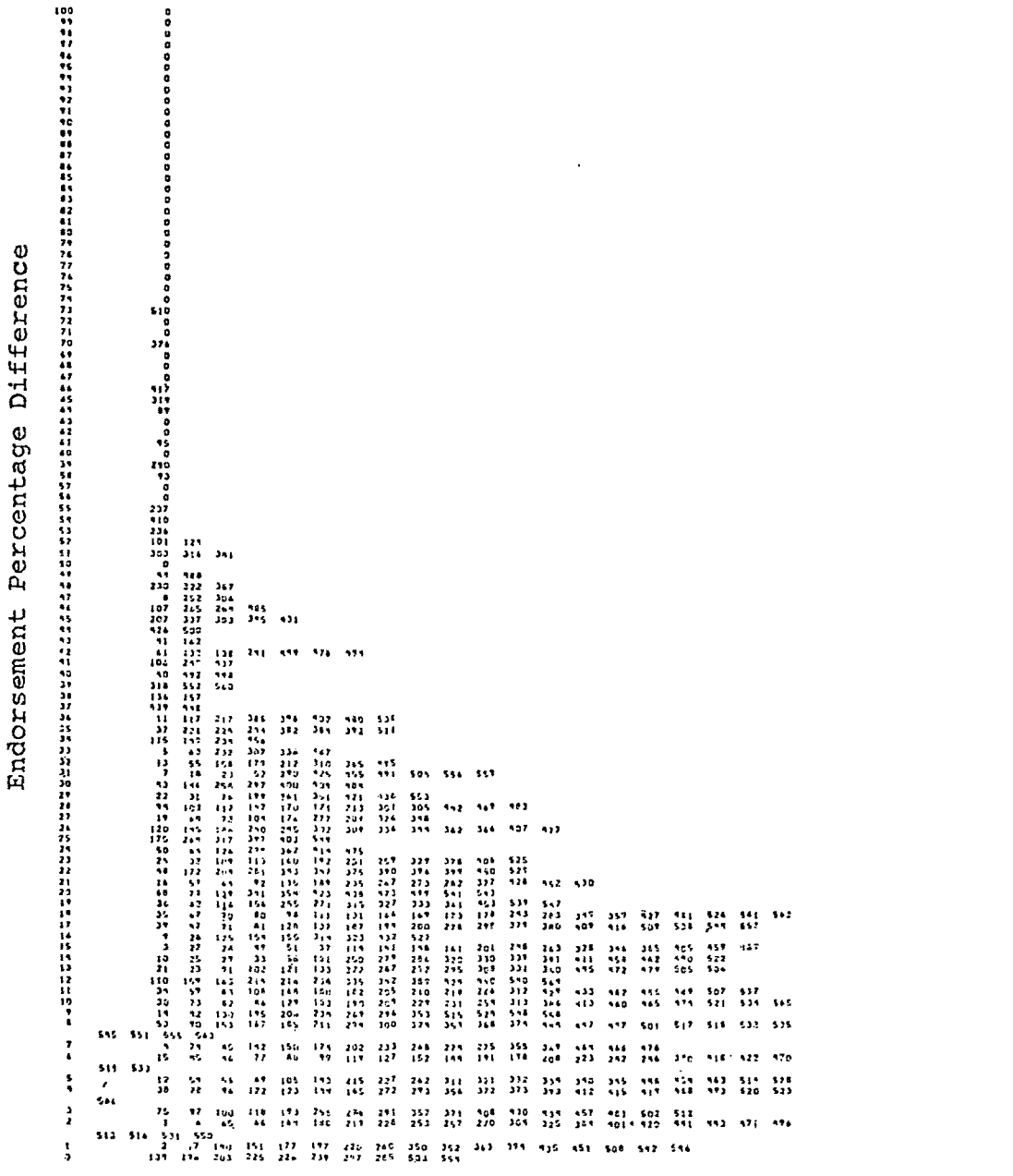


TABLE 4

MMPI Item Booklet Numbers Distributed according to the Percentage Difference for a True Response between Greek Normal Females (N=257) and American Normal Females (N=2.369).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

Κατανομὴ τῶν ἀντικειμένων τοῦ MMPI ἀνάλογα μὲ τὸ ἐπίπεδο τῆς ἐπὶ τοῖς ἑκατὸ διαφορᾶς τους ἀνάμεσα σὲ φυσιολογικὲς Ἑλληνίδες γυναῖκες (N=257) καὶ φυσιολογικὲς Ἀμερικανίδες γυναῖκες (N=2.369).



treme» using the above mentioned criteria and thus indicative of cultural differences.

Content clusters were prepared using also the original table of classification of the items by content of Hathaway and McKinley (1951).

Because of the greater number of statistically significant different items between Greek and American women indicative of greater cultural differences between the two, than between Greek and American men, we proceeded to isolate specific differences for women and men. Thus, we isolated all items which showed statistically significant difference beyond the .01 level in women without showing it in men (38 items) and the opposite (10 items).

DISCUSSION

The mean profile comparison showed that all clinical scales in the Greek normal sample were higher than in the Minnesota nornative group. Whether this means that Greeks are «sicker» than the Americans is a point that cannot be clarified. At first, it is also questionable, whether a certain culture can be proclaimed more pathological than another, as long as our frame of reference is this other culture. Furthermore, higher elevations in almost all scales have been the rule in the standardizations in other countries, Israel, Mexico, Pakistan, Switzerland, Japan, etc. (Butcher and Pancheri, 1976), even in recent standardizations in the States (Loper et al., 1968). Maybe, a more general hypothesis can be promoted: that man becomes, psychometrically at least, more pathological as the years pass. In that respect, there have been studies of students in the States that have shown a progressive elevation of the scales related by the authors to increased psychopathology (Weiss et al., 1965). Along this line of thought, one is reminded of Heinz Hartmann's postulation, that man has to face progressively more conflicts, anxiety, depression and their derivatives, as he tries to counterbalance the extremely quick changes in the environment (alloplastic changes) with changes within himself (autoplastic changes) (Hartmann, 1958).

So, we felt that true cross-cultural differences could be possibly depicted at the item level. A synthesis of the content clusters presents the following picture of the normal Greek man or woman, in comparison to the American: In the interpersonal field the Greek appears more sensitive, more vulnerable to criticism, more dependent, not particularly comfortable in social gatherings and when meeting new people, with ulterior motives in his (her) friendships, with easier mobilization

of aggressivity, particularly concerning his (her) rights. Anxiety, irritability, moodinnes and depression are characteristics of the Greek more so than of the American. Related to those are feelings of pessimism and guilt, but also of insecurity concerning money, the job situation, etc. Suspiciousness and a strongly reserved attitude are also prominent. Maybe historical reasons (400 years under the Turks, more recent adventures of repeated foreign overt and covert political interventions, etc) can account for the insecurity and the suspiciousness of the Greek people.

The state of morale seems definitely lower than that of the American. Maybe realistic life situations, particularly the lack of long-term adequate governmental planning in the country, the historically continuously «fluid» political situation in Greece, etc., may account, at least in part, for this.

The Greek appears also to have more difficulty to abide by the law than the American. A certain «psychopathic» quality of the Greek is detected in that. Stronger phobic or obsessive tendencies seem also to characterize Greek people.

In religious matters the Greeks seem to be less religious, but more tolerant of other religions than the Americans. Also, the Greeks seem to somatize more their conflicts, be more dependent to their families, have a quicker temper, be more enthusiastic and more preoccupied with sexual matters.

As to the specific differences for Greek women or men, they showed the Greek woman more vulnerable to somatizations like headaches, nausea, vomiting, fainting, etc., more phobic and depressed, but on the other hand more aggressive, more competitive, more sincere and with greater inclination for the sciences. Also Greek women seemed to endorse sexual freedom and smoking for the women more than the American women.

The most important differences specific for Greek and American men presented the American more prone to danger and violence.

CONCLUSIONS

It has been emphasized that the translation of the items of a psychological test is the most complicated, yet most important stage of the test's adaptation in another country (Butcher and Pancheri, 1976). An equivalent translation is the prerequisite for any measurement to be equivalent between the two countries. Every possible effort toward

this goal was applied in our translation. Over 40 bilinguals took part, there was a team translation, back translation, a field study and a bilingual test-retest study, which showed the high reliability of the translation.

The standardization procedure gathered a sample very representative in size and characteristics and equal in size to the original of Minnesota.

The equivalency of the Greek translation was strongly supported by the scale correlations and score distributions, which were analogous to the American ones, the relatively small number of «extreme» items and the high r's in the comparison of the item endorsement percentages between the Greek and American normal sample.

The comparison of the Greek personality to the American one showed a considerable degree of similarity between the two, particularly when the Greek sample was compared with recent American samples. This similarity was evident both in the comparison of the profiles as well as in the comparison of the item endorsement.

As to the differences between the two countries, at the profile level scales D, Sc and F were prominently elevated in the Greek sample, but the study of the «extreme» items was the one that yielded meaningful cross-cultural differences. According to these: The personality of the Greek woman seemed to differ more from that of the American woman, than that of the Greek man from the American. The most important differences between the Greek and the American personality were in the area of interpersonal relationships, the degree of subjective anxiety and depression, the presence of suspiciousness, mistrust and paranoid tendencies, the degree of insecurity, the state of morale, the attitude to abide or not by the law, the phobic tendencies, the religious attitudes, preoccupation with sex matters and family relationships. There were also a number of specific differences between the Greek and the American women only (degree of somatization, phobic and depressive tendencies, degree of aggressivity and scientific interest) and the Greek and the American men only (proneness to danger or violence).

REFERENCES

Brislin, R. W. (1970): Back translation for cross-cultural research. J. Cross-Cult. Psychol. 1: 185-216.

Butcher, J. N. and *Pancheri, P.* (1976): Handbook of cross-national MMPI research. University of Minnesota Press, Minneapolis.

Dahlstrom, W. G., Welsh, G. S. and *Dahlstrom, L. E.* (1972): An MMPI Handbook (A Revised Edition), Vol. I, Clinical Interpretation. University of Minnesota Press, Minneapolis.

Hartmann, H. (1958): Ego psychology and the problems of adaptation. International Universities Press. New York.

Hathaway, S. R. and *McKinley, J. C.* (1940): A multiphasic personality schedule (Minnesota): I. Construction of the schedule. J. Psychol., 10: 249-254.

Hathaway, S. R. and *McKinley, J. C.* (1943): Booklet for the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Psychological Corporation. New York.

Hathaway, S. R. and *McKinley, J. C.* (1951): The Minnesota Multiphasic Personality Inventory Manual. Psychological Corporation. New York.

Loper, R. G., Robertson, J. M. and *Swanson, E. O.* (1968): College freshmen MMPI Norms over a Fourteen-year period. J. Coll. Stud. Person. November, 404-407.

Sechrest, L., Fay, T. and *Zaidi, S.* (1972): Problems of translation in cross-cultural research. J. Cross-Cult. Psychol., 1: 41-56.

Weiss, R. J., Segal, B. E. and *Sokol, R.* (1965): Epidemiology of emotional disturbance in a men's college. J. Nerv. Ment. Dis., 153: 240-250.

Werner, O. and *Campbell, D.* (1970): Translating, working through interpreters and the problem of decentering. In F. Naroll and R. Cohen (Eds). A handbook of methods in cultural anthropology. American Museum of Natural History. New York.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 140-147, 1982

Ἀπὸ τὴ 2η Ψυχιατρικὴ καὶ Νευρολογικὴ Κλινικὴ
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Ι. Λογοθέτης

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΕΛΛΗΝΑ ΜΕ ΤΟ MINNESOTA MULTIPHASIC PERSONALITY INVENTORY (MMPI)

ὑπὸ

ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΜΑΝΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ἡ ψυχολογικὴ ἐξεταστικὴ μέθοδος MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) τυποποήθηκε γιὰ τὴν Ἑλλάδα εἰσάγοντάς την στὴν Ἑλληνικὴ γλῶσσα καὶ κατεβλήθηκε προσπάθεια συγκριτικῆς μελέτης μεταξὺ Ἑλληνικοῦ καὶ Ἀμερικανικοῦ πληθυσμοῦ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τὸ Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) εἶναι ἕνα ψυχολογικὸ τέστ ποὺ δημιουργήθηκε στὶς ΗΠΑ τὸ 1940 ἀπὸ τοὺς Hathway καὶ McKinley (1940). Τὸ τέστ περιλαμβάνει 566 διαπιστώσεις (ἀντικείμενα), τὰ ὁποῖα ἀπαντῶνται ὡς «Ἀληθινό», «Ψευδὲς» ἢ «Δὲν μπορῶ νὰ πῶ» καὶ τὰ ὁποῖα, ἀφοῦ βαθμολογηθοῦν κατάλληλα, ἀναλύουν τὴν προσωπικότητα σὲ 14 βασικὲς κλίμακες, 76 ὑποκλίμακες καὶ 455 εἰδικὲς ἐρευνητικὲς κλίμακες. Ἡ σχηματικὴ ἀναπαράσταση τῶν ἀνυψώσεων τῶν 14 βασικῶν κλιμάκων συνιστᾶ τὸ Διάγραμμα Προσωπικότητας MMPI. Τὸ τέστ, μέχρι σήμερα, εἶχε εὐρεῖα διάδοση καὶ ἐφαρμογὴ σὲ πολλὲς χῶρες τόσο σὰν διαγνωστικὸ τέστ ψυχοπαθολογίας ὅσο καὶ σὰν ὄργανο διερεύνησης τῶν χαρακτηριστικῶν τῆς προσωπικότητας. Καθὼς τὸ MMPI δὲν εἶχε σταθμιστεῖ ἀκόμη στὴν Ἑλλάδα, ἀναλάβαμε τὴν προσπάθεια νὰ τὸ εἰσαγάγουμε στὴν Ἑλληνικὴ γλῶσσα καὶ στὴ συνέχεια νὰ συγκρίνουμε διαπολιτιστικὰ τοὺς Ἕλληνες καὶ τοὺς Ἀμερικανοὺς μ' αὐτό.

ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Όλα τὰ 566 ἀντικείμενα τοῦ MMPI, ὅπως παρουσιάζονται στὰ Ἀγγλικὰ στὸ Ἐρωτηματολόγιο τῶν Hathaway καὶ McKinley (1943), μεταφράσθηκαν στὰ Ἑλληνικὰ ἀπὸ μιὰ ὁμάδα ἀποτελούμενη ἀπὸ δύο δίγλωσσους καὶ δύο ἀγγλομαθεῖς ψυχιάτρους. Ἀκολούθησε ἀνάστροφη μετάφραση (Werner Campbell, 1970, Sechrest καὶ συν., 1972, Brislin καὶ συν., 1970) ἀπὸ τὰ Ἑλληνικὰ στὰ Ἀγγλικά, στὴν ὁποία πῆραν μέρος 9 δίγλωσσοι καὶ ὁ τελικὸς ἔλεγχος τῆς μετάφρασης ποὺ ἔγινε ἐπίσης ἀπὸ δίγλωσσους. Στὴ συνέχεια ἔγινε μία καθοδηγητικὴ ἔρευνα, ἡ ὁποία ἀκολουθήθηκε ἀπὸ μελέτη διγλώσσων ἐξέτασης-ἐπανεξέτασης (test-retest study) στὴν ὁποία 26 δίγλωσσοι ἀπάντησαν τὸ τὲστ καὶ στὴν Ἀμερικανικὴ καὶ στὴν Ἑλληνικὴ μορφή του. Τὰ ἀποτελέσματα τῆς μελέτης αὐτῆς ἔδειξαν ὅτι ἡ Ἑλληνικὴ μορφὴ τοῦ τὲστ μπορεῖ νὰ θεωρηθεῖ ἰσοδύναμη πρὸς τὸ Ἀμερικανικὸ πρωτότυπο: ὑψηλὲς συσχετίσεις τῶν κλιμάκων (.67 ὡς .93, ἀποτελέσματα προγράμματος ἠλεκτρονικοῦ ὑπολογιστοῦ Streamlined), ὑψηλὴ σύμπτωση τῶν ἀπαντήσεων (88.7 %, πρόγραμμα Tally) καὶ ὑψηλὴ ὁμοιότητα τῶν κωδίκων ὑψηλῶν σημείων καὶ τῶν μέσων διαγραμμάτων προσωπικότητας (πρόγραμμα Streamlined) ἦταν τὰ ἰσχυρὰ κριτήρια τῆς ἰσοδυναμίας.

Ἡ στάθμιση ἔγινε στὴν πόλη τῆς Θεσσαλονίκης (πληθυσμὸς περίπου ἕνα ἑκατομμύριο). Συνολικά, πῆραν τὴν Ἑλληνικὴ μορφὴ τοῦ τὲστ 512 Ἕλληνες ἡλικίας 16 ὡς 65 ἐτῶν, 255 ἄνδρες καὶ 257 γυναῖκες° 51.76 % τοῦ δείγματος ἦταν φοιτητές. Ὁ ἀντιπροσωπευτικὸς Ἕλληνας ἢ Ἑλληνίδα τοῦ δείγματος ἦταν περίπου 25 χρονῶν, εἶχε συμπληρώσει γύρω στὰ 15 χρόνια ἐκπαίδευσης καὶ ἦταν φοιτητὴς ἢ ἐξασκοῦσε μία ἐπιστήμη. Ἡ ἀνάλυση τῶν στοιχείων ἔγινε στὸν ἠλεκτρονικὸ ὑπολογιστὴ Univac 1100 τοῦ Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Τὰ προγράμματα ποὺ χρησιμοποιήσαμε ἦταν τὰ ἀκόλουθα: Check, Order, Tally, Streamlined καὶ Scoremod (Butcher καὶ Pancheri, 1976).

Τόσο γιὰ τοὺς Ἕλληνες φυσιολογικοὺς ἄνδρες ὅσο καὶ γιὰ τὶς Ἑλληνίδες φυσιολογικὲς γυναῖκες ὑπολογίσθηκαν οἱ Μέσες Ἀκατέργαστες Τιμὲς (Μὲ καὶ χωρὶς Διόρθωση K), οἱ Σταθερὲς Ἀποκλίσεις καὶ οἱ Μέγιστες καὶ Ἐλάχιστες Τιμὲς γιὰ ὅλες τὶς κλίμακες, οἱ Συσχετίσεις τῶν κλιμάκων καὶ οἱ Κατανομὲς τῶν κλιμάκων. Ἐπίσης κατασκευάσθηκαν Πίνακες Μετατροπῆς σὲ Τιμὲς T_1 καὶ T_2 μὲ τὴ χρησιμοποίηση τῶν Ἑλληνικῶν φυσιολογικῶν τιμῶν.

Μετὰ τὴ στάθμιση κατασκευάσθηκαν τὰ Μέσα Διαγράμματα Προσωπικότητας τῶν Ἑλλήνων φυσιολογικῶν ἀνδρῶν καὶ γυναικῶν μὲ βάση τοὺς πίνακες μετατροπῆς σὲ τιμὲς T, ποὺ βρίσκονται στὸ Παράρτημα H τοῦ MMPI Handbook (Dahlstrom καὶ συν., 1972) καὶ συγκρίθηκαν μὲ τὸ ἀρχικὸ δεῖγμα τῆς Minnesota. Παράλληλα, κάναμε καὶ μία δεύτερη σύγκριση μὲ ἕνα

πιὸ πρόσφατο φυσιολογικὸ δεῖγμα 'Αμερικανῶν πρωτοετῶν φοιτητῶν (Loper καὶ συν., 1968), τῶν ὁποίων ἡ ἡλικία καὶ τὰ χρόνια ἐκπαίδευσης ἦταν πλησιέστερα στὸ φυσιολογικό μας δεῖγμα ἀπ' ὅτι τοῦ ἀρχικοῦ τῆς Minnesota. Τέλος, ἔγινε καὶ μία σύγκριση τῶν μεμονωμένων ἀπαντήσεων στὰ ἀντικείμενα τοῦ MMPI ἀνάμεσα στὸ 'Ελληνικὸ φυσιολογικὸ δεῖγμα καὶ ἕνα 'Αμερικανικὸ δεῖγμα φοιτητῶν (Loper καὶ συν., 1968, ὅπως ἀναφέρεται στὸν Butcher καὶ Pancheri, 1976) μὲ τὸ πρόγραμμα ITCOM. Τὸ πρόγραμμα αὐτὸ ἐφαρμόζει τὸ τέστ σημαντικότητας χ^2 γιὰ κάθε ζεῦγος ἀντικειμένων στὴ σύγκριση καὶ ἐπίσης παρέχει ἕνα πίνακα κατανομῆς τῶν διαφορῶν ἑκατοστιαίας ἀναλογίας στὰ ἀντικείμενα ἀνάμεσα στὰ δύο δείγματα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οἱ Μέσες 'Ακετέργαστες Τιμὲς (μὲ καὶ χωρὶς διόρθωση K), οἱ Σταθερὲς 'Αποκλίσεις καὶ οἱ Μέγιστες καὶ 'Ελάχιστες Τιμὲς τοῦ 'Ελληνικοῦ φυσιολογικοῦ δείγματος παρουσιάζονται στοὺς πίνακες 1 καὶ 2 (πρόγραμμα Scoremod). Οἱ συσχετίσεις τῶν κλιμάκων τοῦ 'Ελληνικοῦ δείγματος (ἐπί-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Μέσες ἀκατέργαστες τιμὲς μὲ καὶ χωρὶς διόρθωση K, σταθερὲς ἀποκλίσεις, μέγιστες καὶ ἐλάχιστες τιμὲς τῶν φυσιολογικῶν 'Ελλήνων ἀνδρῶν (N=225).

Κλίμακα	Μέση τιμὴ	Σταθερὴ ἀπόκλιση	Μέγιστη τιμὴ	'Ελάχιστη τιμὴ
L	4.624	2.467	13.	0.
F	9.067	5.607	35.	0.
K	11.765	4.323	24.	3.
Hs	7.627	4.488	25.	0.
D	23.976	4.784	40.	13.
Hy	21.004	4.736	37.	10.
Pd	19.361	5.239	36.	8.
Mf	26.769	4.665	42.	14.
Pa	10.694	3.917	27.	2.
Pt	16.706	8.819	43.	0.
Sc	19.329	10.101	52.	2.
Ma	19.200	4.894	34.	7.
Si	31.063	7.722	51.	14.
Hs+.5K	13.510	4.258	28.	4.
Pd+.4K	24.067	4.888	40.	11.
Pt+ 1K	28.471	6.631	48.	17.
Sc+ 1K	31.094	7.978	56.	16.
Ma+.2K	21.553	4.599	35.	10.

σης πρόγραμμα Scoremod) ἦταν ἀνάλογες μὲ τὶς 'Αμερικανικὲς τόσο στὸ μέγεθος ὅσο καὶ στὴ φορά: π.χ. ὑψηλὴ συσχέτιση μεταξὺ Pd καὶ Sc, πολὺ ὑψηλὴ συσχέτιση μεταξὺ Pt καὶ Sc, θετικὴ συσχέτιση μεταξὺ Pt καὶ Hs, D καὶ Hy, ἀρνητικὴ συσχέτιση μεταξὺ Pt ἢ Sc καὶ K. Οἱ Κατανομὲς τῶν τιμῶν γιὰ τὶς διάφορες κλίμακες ἦταν ἐπίσης ἀνάλογες μὲ τὶς 'Αμερικανικές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Μέσες ἀκατέργαστες τιμὲς μὲ καὶ χωρὶς διόρθωση K, σταθερὲς ἀποκλίσεις, μέγιστες καὶ ἐλάχιστες τιμὲς τῶν φυσιολογικῶν 'Ελληνίδων γυναικῶν (N=257).

Κλίμακα	Μέση τιμὴ	Σταθερὴ ἀπόκλιση	Μέγιστη τιμὴ	'Ελάχιστη τιμὴ
L	3.973	2.043	9.	0.
F	9.969	5.675	26.	1.
K	10.315	3.858	23.	2.
Hs	10.537	5.374	27.	1.
D	26.144	5.181	42.	13.
Hy	22.837	5.560	38.	9.
Pd	20.525	5.716	34.	5.
Mf	34.821	4.001	44.	24.
Pa	12.121	4.370	25.	2.
Pt	19.786	8.729	41.	2.
Sc	22.720	11.435	51.	1.
Ma	19.712	5.088	32.	7.
Si	33.171	7.436	52.	16.
Hs+.5K	15.695	5.059	30.	5.
Pd+.4K	24.651	5.485	38.	8.
Pt+ 1K	30.101	6.985	48.	14.
Sc+ 1K	33.035	9.736	61.	15.
Ma+.2K	21.775	4.813	33.	9.

Τὰ σχήματα 1 κα 2 παρουσιάζουν τὴ σύγκριση τῶν Μέσων Διαγραμμάτων Προσωπικότητας τῶν 'Ελλήνων φυσιολογικῶν ἀνδρῶν καὶ γυναικῶν μὲ τὸ ἀρχικὸ δεῖγμα τῆς Minnesota (ποὺ ἀναπαριστάνεται μὲ τὴ γραμμή, ποὺ ἀντιστοιχεῖ σὲ τιμὴ 50 γιὰ ὅλες τὶς κλίμακες) καὶ μὲ τὸ πιὸ πρόσφατο δεῖγμα τῶν πρωτοετῶν φοιτητῶν τοῦ Πανεπιστημίου τῆς Minnesota. 'Η πιὸ γενικὴ παρατήρηση, ποὺ μπορεῖ νὰ γίνει εἶναι ὅτι ὅλες οἱ μέσες τιμὲς τῶν κλιμάκων βρίσκονται πάνω ἀπὸ τὸ μέσο ὅρο τοῦ ἀρχικοῦ φυσιολογικοῦ δείγματος τῆς Minnesota, κατὰ μέσο ὅρο μία φυσιολογικὴ ἀπόκλιση. Οἱ διαφορές, ὅμως, εἶναι λιγότερο ἔντονες μὲ τὸ πιὸ πρόσφατο 'Αμερικανικὸ δεῖγμα. Οἱ περισσότερο ἀνυψωμένες κλίμακες καὶ στὶς δύο συγκρίσεις εἶναι ἡ D, Sc καὶ F στοὺς ἄνδρες καὶ D, Sc, Hs καὶ F στὶς γυναῖκες. Σημειώνουμε ὅτι οἱ κλίμακες L

καὶ Κ εἶναι ἀρκετὰ χαμηλές, ποὺ σημαίνει πιθανὸν ὅτι τὰ ἄτομα τοῦ δείγματος ἀπάντησαν μὲ εἰλικρίνεια καὶ χωρὶς ἀμυντικότητα.

Ἡ ἑρμηνεία τῶν ἀνυψώσεων τῶν κλιμάκων στὸ Ἑλληνικὸ διάγραμμα προσωπικότητας παρουσιάζει τὸν μέσο Ἕλληνα ἢ Ἑλληνίδα κάπως πιὸ ἰδιόρρυθμο στὴ σκέψη ἀπὸ τὸν μέσο Ἀμερικανὸ ἢ Ἀμερικανίδα, μέχρι τὸ σημεῖο νὰ παραδέχεται καὶ μερικὲς παράξενες σκέψεις καὶ ἐπίσης πιὸ μελαγχολικὸ καὶ στενόχωρο. Ἐπιπλέον, ὁ μέσος Ἕλληνας παρουσιάζεται πιὸ παρορμητικὸς καὶ μὲ τάση γιὰ παρανομία, πιὸ εὐαίσθητος κοινωνικὰ καὶ καχύποπτος, μὲ ὑποχονδριακές, φοβικὲς καὶ καταναγκαστικὲς τάσεις καὶ πιὸ ἐσωστρεφής. ταυτόχρονα, ὅμως, φαίνεται νὰ ἔχει εὐρύτερα ἐνδιαφέροντα καὶ μεγαλύτερο ἀπόθεμα ἐνεργητικότητας. Ἡ μέση Ἑλληνίδα, ἐπίσης, παρουσιάζεται πιὸ παρορμητικὴ καὶ μὲ τάση γιὰ παρανομία, μὲ περισσότερες ὑποχονδριακές, φοβικὲς καὶ καταναγκαστικὲς τάσεις, ἔντονα καχύποπτη καὶ κοινωνικὰ εὐαίσθητη, ἰδιαίτερα ἐσωστρεφής, ἀλλὰ καὶ μὲ μεγαλύτερο ἀπόθεμα ἐνεργητικότητας ἀπὸ τοὺς Ἀμερικανούς.

Οἱ πίνακες 3 καὶ 4 παρουσιάζουν τὴν κατανομὴ τῶν ἀντικειμένων σύμφωνα μὲ τὶς διαφορὲς τῆς ἑκατοστιαίας ἀναλογίας ἀπάντησης «Ἀληθινὸ» ἀνάμεσα στὰ δύο δείγματα. Ἡ μελέτη τους δείχνει μία βασικὴ ὁμοιότητα ἀνάμεσα στοὺς δύο λαούς, γιατὶ τὰ περισσότερα ἀντικείμενα βρίσκονται συγκεντρωμένα στὴ βάση τῶν πινάκων, κάτω ἀπὸ τὸ ἐπίπεδο διαφορᾶς 15-20 %, τὸ ὁποῖο ἀντιστοιχεῖ ἁδρὰ στὸ ἐπίπεδο σημαντικότητας (Butcher καὶ Pancheri, 1976). Ἡ βασικὴ αὐτὴ ὁμοιότητα ἀνάμεσα στὶς προσωπικότητες ἐνισχύθηκε ἀκόμη περισσότερο, ὅταν ὑπολογίσθηκαν οἱ συντελεστὲς συσχετίσεως ἀνάμεσα στὶς ἑκατοστιαῖες ἀναλογίες τῶν ἀντικειμένων ποὺ ἀπαντήθηκαν «Ἀληθινὸ» καὶ ποὺ ἀποδείχθηκαν ὑψηλοί: r= .82 γιὰ τοὺς ἄνδρες καὶ .73 γιὰ τὶς γυναῖκες. Ὅπως φαίνεται ἀπὸ τὴ μελέτη τῶν πινάκων καὶ τῶν συντελεστῶν συσχετίσεως ὑπάρχει μικρότερη ὁμοιότητα ἀνάμεσα στὶς γυναῖκες τῶν δύο δειγμάτων, ἀπ' ὅτι ἀνάμεσα στοὺς ἄνδρες.

Γιὰ μιὰ λεπτομερέστερη διερεύνηση διαπολιτισμικῶν διαφορῶν προχωρήσαμε ν' ἀπομονώσουμε τὰ ἀντικείμενα, ποὺ θὰ ἦταν ἰδιαίτερα ἐνδεικτικὰ τέτοιων διαφορῶν. Τέτοια ἀντικείμενα θὰ ἔπρεπε 1) νὰ παρουσιάζουν στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ στὰ ἀποτελέσματα τοῦ προγράμματος ITCOM στὸ ἐπίπεδο τοῦ .01 καὶ πέρα 2) νὰ βρίσκονται πάνω ἀπὸ τὸ ἐπίπεδο τοῦ 15 % στοὺς πίνακες 3 καὶ 4 καὶ 3) νὰ πληροῦν τὰ κριτήρια 1) καὶ 2) καὶ στὰ δύο φύλα. Τὰ ἀντικείμενα αὐτὰ ἔχουν ὀνομασθεῖ «ἀκραῖα» ἀπὸ τοὺς Butcher καὶ Pancheri (1976), ποὺ πρότειναν ἐπίσης τὰ παραπάνω κριτήρια. Μὲ βάση τὰ κριτήρια αὐτά, ἀπομονώθηκαν 96 «ἀκραῖα» ἀντικείμενα, τὰ ὁποῖα θεωρήθηκαν ἐνδεικτικὰ πολιτισμικῶν διαφορῶν καὶ κατατάχθηκαν σὲ ὁμάδες ἀνάλογα μὲ τὸ περιεχόμενό τους μὲ τὴ βοήθεια καὶ τοῦ ἀρχικοῦ πίνακα ταξινόμησης τῶν ἀντικειμένων κατὰ περιεχόμενο τῶν Hathaway καὶ McKinley (1951).

Ἐξαιτίας τοῦ μεγαλύτερου ἀριθμοῦ ἀντικειμένων ποὺ διέφεραν στατιστικὰ ἀνάμεσα στὶς γυναῖκες τῶν δύο δειγμάτων, ἀπ' ὅτι ἀνάμεσα στοὺς ἄνδρες, προχωρήσαμε ν' ἀπομονώσουμε εἰδικὲς διαφορὲς γιὰ γυναῖκες καὶ ἄνδρες. Ἔτσι ἀπομονώσαμε ὅλα τὰ ἀντικείμενα, ποὺ ἔδειχναν στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ πέραν τοῦ ἐπιπέδου .01 στὶς γυναῖκες χωρὶς νὰ τὴ δείχνουν στοὺς ἄνδρες (38 ἀντικείμενα) καὶ τὸ ἀντίστροφο (10 ἀντικείμενα).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ἡ σύγκριση τῶν μέσων διαγραμμάτων προσωπικότητας ἔδειξε ὅτι ὅλες οἱ κλινικὲς κλίμακες στὸ Ἑλληνικὸ φυσιολογικὸ δεῖγμα ἦταν ὑψηλότερες ἀπ' ὅτι στὸ ἀρχικὸ δεῖγμα τῆς Minnesota. Τὸ ἂν αὐτὸ σημαίνει ὅτι οἱ Ἕλληνες εἶναι πιὸ «ἄρρωστοι» ἀπὸ τοὺς Ἀμερικανοὺς εἶναι ἕνα σημεῖο, ποὺ δὲν μπορεῖ νὰ διευκρινισθεῖ. Κατ' ἀρχήν, εἶναι ἀμφισβητήσιμο, τὸ ἂν ἕνας ὁρισμένος πολιτισμὸς μπορεῖ νὰ θεωρηθεῖ πιὸ παθολογικὸς ἀπὸ τὸν ἄλλο, ὅσο τὸ σύστημα ἀναφορᾶς μας εἶναι ὁ ἄλλος πολιτισμός. Ἐπὶ πλέον, ὅμως, ὑψηλότερες ἀνυψώσεις σχεδὸν σ' ὅλες τὶς κλίμακες ὑπῆρξαν ὁ κανόνας στὶς σταθμίσεις σὲ ἄλλες χῶρες, Ἰσραήλ, Μεξικό, Πακιστάν, Ἑλβετία, Ἰαπωνία, κλπ. (Butcher καὶ Pancheri, 1976), ἀκόμη καὶ σὲ πρόσφατες σταθμίσεις στὶς ΗΠΑ (Loper καὶ συν., 1968). Ἴσως μπορεῖ νὰ προταθεῖ μιὰ πιὸ γενικὴ ὑπόθεση: ὅτι ὁ ἄνθρωπος καθὼς περνοῦν τὰ χρόνια, ψυχομετρικὰ τουλάχιστον, γίνεται πιὸ παθολογικός. Πρὸς τὴν κατεύθυνση αὐτὴ ἔχουν γίνει μελέτες σὲ φοιτητὲς στὶς ΗΠΑ, ποὺ ἔχουν δείξει προοδευτικὴ ἀνύψωση τῶν κλιμάκων, οἱ ὁποῖες ἀποδόθηκαν ἀπὸ τοὺς συγγραφεῖς σὲ αὔξηση τῆς ψυχοπαθολογίας (Weiss καὶ συν., 1965). Σχετικὰ μὲ τὴν παραπάνω ὑπόθεση δὲν μπορεῖ νὰ μὴ θυμηθεῖ κανεὶς τὸν Heinz Hartmann, ποὺ θεωρεῖ ὅτι ὁ ἄνθρωπος ἔχει ν' ἀντιμετωπίσει προοδευτικὰ περισσότερες συγκρούσεις, περισσότερο ἄγχος, περισσότερη κατάθλιψη καὶ τὰ παράγωγά τους, καθὼς προσπαθεῖ ν' ἀντισταθμίσει τὶς ἐξαιρετικὰ ταχεῖες μεταβολὲς στὸ περιβάλλον (ἀλλοπλαστικὲς ἀλλαγὲς) μὲ ἀλλαγὲς ποὺ γίνονται μέσα του (αὐτοπλαστικὲς ἀλλαγὲς) (Hartmann, 1958).

Ἔτσι ὁδηγηθήκαμε στὸ συμπέρασμα ὅτι ἀληθινὲς διαπολιτισμικὲς διαφορὲς θὰ μποροῦσαν πιθανὸν νὰ ἀνευρεθοῦν στὸ ἐπίπεδο τῆς σύγκρισης τῶν μεμονωμένων ἀντικειμένων. Μία σύνθεση, λοιπόν, τῆς ὁμαδοποίησης τῶν «ἀκραίων» ἀντικειμένων κατὰ περιεχόμενο παρουσιάζει τὴν ἀκόλουθη εἰκόνα τοῦ φυσιολογικοῦ ἄνδρα ἢ γυναίκας σὲ σύγκριση μὲ τὸν Ἀμερικανό: Στὸν διαπροσωπικὸ τομέα ὁ Ἕλληνας ἢ Ἑλληνίδα παρουσιάζεται πιὸ εὐαίσθητος, πιὸ εὐάλωτος στὴν κριτική, πιὸ ἐξαρτημένος, ὄχι ἰδιαίτερα ἄνετος στὶς κοινωνικὲς συγκεντρώσεις καὶ ὅταν κάνει νέες γνωριμίες, πιὸ ὑστερόβουλος στὶς φιλίες του, μὲ εὐκολώτερη κινητοποίηση ἐπιθετικότητας ἰδιαίτερα γιὰ νὰ διεκδικήσει τὸ δίκιο του. Ἄγχος, ἐκνευρισμός, κακοκεφιὰ ἢ καὶ μελαγχολία

εἶναι συναισθήματα ποὺ χαρακτηρίζουν περισσότερο τὸν Ἕλληνα ἢ τὴν Ἑλληνίδα παρὰ τὸν Ἀμερικανὸ ἢ τὴν Ἀμερικανίδα. Συνδεδεμένα μὲ αὐτὰ εἶναι αἰσθήματα ἀπαισιοδοξίας καὶ εὔκολης ἐνοχῆς, ἀλλὰ καὶ σημαντικὴ ἀνασφάλεια γιὰ χρήματα, δουλειὰ κλπ. Ἔντονα προβάλλεται στὴ σύγκριση καὶ ἡ καχυποψία, ἐπιφυλακτικότητα ἢ καὶ παρανοϊκότητα τοῦ Ἕλληνα καὶ τῆς Ἑλληνίδας. Ἴσως ἱστορικοὶ λόγοι (400 χρόνια κάτω ἀπὸ τοὺς Τούρκους, πιὸ πρόσφατες περιπέτειες ἐπανειλημμένων φανερῶν ἢ κρυφῶν ξένων πολιτικῶν ἐπεμβάσεων) μπορεῖ νὰ εὐθύνονται γιὰ τὴν ἀνασφάλεια καὶ τὴν καχυποψία τοῦ Ἕλληνα.

Τὸ ἠθικὸ παρουσιάζεται ὁπωσδήποτε χαμηλότερο ἀπὸ τοῦ Ἀμερικανοῦ. Ἴσως οἱ ἰδιάζουσες συνθῆκες ζωῆς τοῦ Ἕλληνα, ἰδιαίτερα ἡ ἀνασφάλεια καὶ ἡ ἀβεβαιότητα γιὰ τὸ μέλλον, μπορεῖ νὰ εὐθύνονται ἐν μέρει, τουλάχιστον, γι' αὐτό. Ὁ Ἕλληνας παρουσιάζεται ἐπίσης μὲ μεγαλύτερη τάση γιὰ παρανομία ἀπ' ὅτι ὁ Ἀμερικανός. Μιὰ κάποια «ψυχοπαθητικὴ» ἀπόχρωση τοῦ Ἕλληνα ἢ τῆς Ἑλληνίδας ἀνιχνεύεται στὸ στοιχεῖο αὐτό. Οἱ Ἕλληνες ἢ Ἑλληνίδες φαίνονται ἐπίσης νὰ παρουσιάζουν πιὸ ἔντονες φοβικὲς ἢ καταναγκαστικὲς τάσεις. Στὸ θέμα τῆς θρησκείας οἱ Ἕλληνες ἢ Ἑλληνίδες φαίνονται λιγότερο θρησκευόμενοι, ἀλλὰ πιὸ ἀνεξίθρησκοι ἀπὸ τοὺς Ἀμερικανούς. Ἐπίσης, οἱ Ἕλληνες ἢ Ἑλληνίδες φαίνονται νὰ σωματοποιοῦν περισσότερο τὶς συγκρούσεις τους, νὰ ἐξαρτῶνται περισσότερο ἀπὸ τὴν οἰκογένειά τους, νὰ ἐκνευρίζονται, νὰ θυμώνουν καὶ νὰ ἐνθουσιάζονται πιὸ εὔκολα καὶ νὰ ἀπασχολοῦνται περισσότερο μὲ σεξουαλικὰ θέματα.

Ὅσον ἀφορᾶ τὶς εἰδικὲς διαφορὲς μόνο τῶν Ἑλλήνων ἀνδρῶν ἢ τῶν Ἑλληνίδων γυναικῶν, αὐτὲς παρουσίασαν τὴν Ἑλληνίδα πιὸ εὐάλωτη σὲ σωματοποιήσεις ὅπως πονοκέφαλος, ναυτία, ἔμετος, λιποθυμία κλπ, πιὸ φοβικὴ καὶ μελαγχολική, ἀλλὰ καὶ πιὸ ἐπιθετική, διεκδικητική, εἰλικρινὴ καὶ μὲ μεγαλύτερη ἀγάπη γιὰ τὴν ἐπιστήμη. Οἱ πιὸ σημαντικὲς διαφορὲς ποὺ ἀφοροῦσαν μόνο τοὺς Ἕλληνες καὶ τοὺς Ἀμερικανοὺς παρουσίασαν τὸν Ἀμερικανὸ πιὸ ἐπιρρεπὴ στὴν ἀναζήτηση κινδύνου καὶ στὴ βία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ἔχει τονισθεῖ ὅτι ἡ μετάφραση τῶν ἀντικειμένων ἑνὸς ψυχολογικοῦ τὲστ εἶναι τὸ πιὸ πολύπλοκο καὶ ἐπίπονο, ἀλλὰ ταυτόχρονα καὶ πιὸ σημαντικὸ στάδιο στὴ διεργασία προσαρμογῆς τοῦ τὲστ στὴν ἄλλη χώρα (Butcher καὶ Pancheri, 1976). Μία ἰσοδύναμη μετάφραση εἶναι ἀπαραίτητη προϋπόθεση γιὰ νὰ εἶναι ἰσοδύναμες οἱ μετρήσεις ἀνάμεσα στὶς δύο χῶρες. Ἡ ἰσοδυναμία τῆς δικῆς μας μετάφρασης στοιχειοθετεῖται ἀπὸ τὸ ὅτι πάνω ἀπὸ 40 δίγλωσσους συμμετεῖχαν σ' αὐτήν, τὸ ὅτι ἔγινε ὁμαδικὰ καὶ μὲ κοινὴ συμφωνία,

ὑπῆρξε ἀντίστροφη μετάφραση, καθοδηγητικὴ ἔρευνα καὶ τέστ δίγλωσσων ἐξέτασης-ἐπανεξέτασης, ποὺ ἔδειξε ὑψηλὴ ἀξιοπιστία.

Γιὰ τὴ στάθμιση συγκεντρώθηκε ἕνα δεῖγμα πολὺ ἀντιπροσωπευτικὸ σὲ μέγεθος καὶ χαρακτηριστικὰ καὶ ἴσο περίπου σὲ μέγεθος μὲ τὸ ἀρχικὸ δεῖγμα τῆς Minnesota, ποὺ ἦταν 541 ἄτομα.

Ἡ ἰσοδυναμία τῆς Ἑλληνικῆς μετάφρασης ἐνισχύθηκε ἀκόμη περισσότερο ἀπὸ τὸ ὅτι οἱ συσχετίσεις τῶν κλιμάκων καὶ οἱ κατανομὲς τῶν τιμῶν ἦταν ἀνάλογες μὲ τὶς Ἀμερικανικές, τὸν σχετικὰ μικρὸ ἀριθμὸ «ἀκραίων» ἀντικειμένων καὶ τὰ ὑψηλὰ r στὴ σύγκριση ἑκατοστιαίων ἀναλογιῶν τῶν μεμονωμένων ἀντικειμένων ποὺ ἀπαντήθηκαν «Ἀληθινὸ» ἀνάμεσα στοὺς Ἕλληνες καὶ τοὺς Ἀμερικανούς.

Ἡ σύγκριση τῆς προσωπικότητας τοῦ Ἕλληνα καὶ τοῦ Ἀμερικανοῦ ἔδειξε σημαντικοῦ βαθμοῦ ὁμοιότητα ἀνάμεσα στοὺς δύο, ἰδιαίτερα ὅταν τὸ Ἑλληνικὸ δεῖγμα συγκρίθηκε μὲ πρόσφατα Ἀμερικανικὰ δείγματα. Ἡ ὁμοιότητα αὐτὴ ἦταν ἐμφανὴς τόσο στὴ σύγκριση τῶν διαγραμμάτων προσωπικότητας, ὅσο καὶ στὴ σύγκριση τῶν μεμονωμένων ἀντικειμένων.

Ὅσον ἀφορᾶ τὶς διαφορὲς ἀνάμεσα στὶς δύο προσωπικότητες, στὰ διαγράμματα προσωπικότητας οἱ κλίμακες D, Sc καὶ F παρουσίασαν μεγάλη ἀνύψωση στὸ Ἑλληνικὸ δεῖγμα, ἀλλὰ ἦταν κυρίως ἡ μελέτη τῶν «ἀκραίων» ἀντικειμένων, ποὺ ἀπέδωσε οὐσιαστικὲς διαπολιτισμικὲς διαφορές. Σύμφωνα μ' αὐτές: 1) Ἡ προσωπικότητα τῆς Ἑλληνίδας γυναίκας φαίνεται νὰ διαφέρει περισσότερο ἀπὸ τῆς Ἀμερικανίδας, ἀπ' ὅτι τοῦ Ἕλληνα καὶ τοῦ Ἀμερικανοῦ 2) οἱ πιὸ σημαντικὲς διαφορὲς ἀνάμεσα στὴν Ἑλληνικὴ καὶ Ἀμερικανικὴ προσωπικότητα παρουσιάζονται στὸν τομέα τῶν διαπροσωπικῶν σχέσεων, στὸ βαθμὸ ὑποκειμενικοῦ ἄγχους καὶ κατάθλιψης, στὴν παρουσία καχυποψίας, ἐπιφυλακτικότητας καὶ παρανοϊκότητας, στὸ βαθμὸ ἀνασφάλειας, στὸ ἠθικό, στὴν τάση γιὰ παρανομία, στὶς φοβικὲς τάσεις, στὴ θρησκεία, στὴν ἀπασχόληση μὲ σεξουαλικὰ θέματα καὶ στὶς οἰκογενειακὲς σχέσεις 3) ἕνας ἀριθμὸς εἰδικῶν διαφορῶν γιὰ τὶς γυναῖκες ἢ τοὺς ἄνδρες μόνο, παρουσιάζει τὶς γυναῖκες νὰ διαφέρουν στὸ βαθμὸ τῆς σωματοποίησης, στὶς φοβικὲς καὶ καταθλιπτικὲς τάσεις καὶ στὸ βαθμὸ ἐπιθετικότητας καὶ ἐπιστημονικοῦ ἐνδιαφέροντος καὶ τοὺς ἄνδρες στὴν τάση γιὰ τὴν ἀναζήτηση τοῦ κινδύνου καὶ τὴν τάση γιὰ βία.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 148-161, 1982

Endocrine Unit, Department of Medicine,
Royal Postgraduate Medical School,
Hammersmith Hospital London, England

ASSESSMENT OF ANTERIOR PITUITARY FUNCTION IN ACROMEGALY BEFORE AND AFTER YTTRIUM-90 IMPLANTATION

by

PHAEDON HARSOULIS

ABSTRACT

Pituitary function was assessed in thirty-three acromegalics before and at 3 and 12 months after pituitary implantation with ^{90}Y measuring serum Growth Hormone (GH) during a glucose tolerance test (GTT). Lutzinizing Hormone (LH), Thyroid Stimulating Hormone (TSH) and cortisol response were also measured during a combined intravenous administration of Luteinizing and Follicle Stimulating Hormone - Releasing Hormone (LH-RH), Thyrotrophin Releasing Hormone (TRH) and insulin.

Fifteen patients attained normal GH levels, less than 10 μU/ml during the GTT, and fourteen of the remaining eighteen showed a clinical improvement. The incidence of impaired LH reserve increased after implantation from the patients with subnormal increment preoperatively, to twelve in one year; nine patients became hypogonad but four with amenorrhoea had restoration of normal menses. The response to LH-RH correlated largely with the clinical effect.

The TSH response was blunted in 50% of patients preoperatively, rising to 69% (18 patients) in one year postoperatively, although only one became hypothyroid. Apparently, the common lack of a normal TSH response is due to GH and TSH interactions.

A relatively low cortisol response to insulin tolerance test was found preoperatively in five patients, none of whom were

steroid dependent, whereas postoperatively eight had diminished reserve, four of whom became steroid dependent.

No relation was found between the two radiation doses used (50 and 150 kilorads) and the reduction of GH levels or the status of the other pituitary hormones, or between GH lowering and the frequency of other pituitary hormone impairment. There were no complications from any operations.

In comparing the efficacy of pituitary implantation in lowering GH levels with external irradiation and transsphenoidal hypophysectomy, it is obvious that implantation combines the advantages of the two methods. It is a relatively minor surgical operation and produces a rapid fall of GH levels with a concomitant clinical regression, whereas the complication risk is minimal. The rest of the anterior pituitary function was affected to an extent that about a quarter of the patients showed a hormonal deficiency and needed replacement therapy.

INTRODUCTION

The simultaneous administration of thyrotrophin releasing hormone (TRH), gonadotrophin releasing hormone (GnRH) and insulin as a combined pituitary test, with subsequent blood samples for hormone assay, provides an efficient method for assessment of anterior pituitary function (Harsoulis et al., 1973). GnRH stimulates mainly luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) secretion (Besser et al., 1972). TRH stimulates release of both thyroid stimulating hormone (TSH) and prolactin and in some acromegalics GH (Ormston et al., 1971, Faglia et al., 1973). Insulin induced hypoglycaemia is the most powerful and reproducible stimulus for GH and cortisol release (Lin and Tucie, 1974). The three stimuli can be given simultaneously without inhibition of individual hormone responses (Besser et al., 1971, Harsoulis et al., 1973, Judd and Lazarus, 1976).

In this study we have employed this procedure, to assess the effect of treatment of acromegaly by ^{90}Y implantation in the pituitary. The cost in terms of loss (or gain) of pituitary function will be compared to the benefit, as indicated by fall in growth hormone levels.

PATIENTS AND METHOD

a) *Patients studied*

The study includes 33 acromegalics who formed a consecutive series,

who were first treated by pituitary implantation and selected only on grounds of having a valid combined pituitary test performed, both before operation and again at 3 and 12 months after. Their ages were 29-70, mean 48; 19 were females and 14 males. All were clinically obvious acromegalics and also had obvious pituitary tumours shown by radiology, including tomography and air encephalography. Nineteen received 50000 rads and 14 had 150000 rads planned to be delivered at the periphery of the gland. Patients with mean serum GH levels on a GTT of more than 100 μU/ml (211±36 μU/ml, m±sem) received the 150000 rads dose and dose with lower levels (98±21 μU/ml) had 50000 rads, although the latter dose was given to 7 patients with levels just above 100 μU/ml.

b) *Test procedure*

The combined pituitary test was started between 8 and 9 a.m. fasting, exactly as initially described (Harsoulis et al., 1973). 200 μg TRH and 100 μg GnRH were dissolved in distilled water and given simultaneously with soluble insulin (0.3 and occasionally 0.4 units/kg body weight). Unless the induced hypoglycaemia in half hourly samples was adequate (i.e. the blood glucose levels fell below 40 mg/100 ml and under 50% of fasting level in at leat two samples) the test was repeated; only tests with adequate hypoglycaemia are reported. Blood samples were taken at zero time and blood was taken at 30 and 60 minutes for TSH and LH at 30, 60, 90 and 120 minutes for cortisol. In general, replacement therapy was not initiated after operation until after the performance of such a test with confirmation of need. The 4 patients started on corticosteroids before our formal postoperative assessment, had this treatment stopped at least 24 hours and usually several days before the test.

The LH and TSH response to GnRH and TRH will be reported as the mean of the increments at 20 and 60 minutes above the basal level. The normal data for basal levels and increment for LH were obtained from 21 healthy males who had a 100 μg GnRH test, aged 24-45; basal values were 4.3±0.3 and the increment was 7.6±1.0 mu/ml. The similar values for females were obtained from 6 normals in the follicular phase; basal values were 4.3±0.2 and increment 7.5±1.5 mu/ml. Preoperatively eight postmenopausal women were identified, using clinical criteria and also elevated basal levels of LH and FSH above 20 mu/ml. The increment of TSH in response to TRH was obtained from 19 normal subjects (Tunbridge et al., 1973) and was found to be

0.9±2.2 μU/ml. The normal range of basal values was <1.0-4.2 μU/ml. Plasma cortisol was assessed by using the peak value during a separate insulin tolerance test (ITT). A normal peak of 26±1 μg/100 ml was defined from 25 normal controls; the GTT was based on 50 g of oral glucose, with blood samples for glucose and the serum GH at 0, 30, 60, 90 and 120 minutes. The result of the test will be reported as the mean of the values at 60, 90 and 120 minutes. Other routine assessment had included testing thyroid and gonadal function by measuring serum thyroxine, (T_4) triiodothyronine (T_3) and testosterone levels.

c) *Analytical methods*

Serum TSH was measured by a double antibody radioimmunoassay using the method of Hall et al. (1971) with slight modifications (Kuku et al., 1974) and results are reported in terms of μU/ml of human TSH, MRC standard 68/38. Serum LH was measured by a double antibody radioimmunoassay (Marshall et al., 1972) results beeing expressed in mu/ml of MRC pituitary standard 69/104 for LH and FSH. Serum GH was measured by radioimmunoassay (Hartog et al., 1964) results beeing expressed in terms of μU/ml, WHO 1st IRP HGH. Cortisol was measured by a competitive protein binding assay (Beardwell et al., 1968) with slight modifications (Marshall et al., 1972). Serum T_4, T_3 and testosterone were measured by radioimmunoassay procedures.

RESULTS

Patients were first classified according to the effect of operation in lowering the GH levels. Then the effect on the other pituitary hormones was examined in comparison with the extent of GH lowering.

a) *Effect of implantation on GH levels*

Fifteen out of 33 patients gave a response graded as satisfactory in so far as their mean GH levels were found to be ≦10 μU/ml at the 3 or 12 months postimplantation check (responders group). The remaining 18 showed some reduction of GH levels but by the end of 12 months their levels had not fallen to reach this criterion (lesser responders group), (table 1). For the whole series at the latest assessment the mean percentage fall was 76.5%. The difference in response was not related to the irradiation dose used, as there is an almost equal distribution of the two doses used in the two groups; nine patients (60%) from the

TABLE 1.

Acromegalics		Serum GH levels U/ml Basal			Mean of 60, 90, 120, of a GTT		
	No	Before	3mo	12mo	Before	3mo	12mo
All patients	33	159±26	57±17*	32±6*	149±22	49±12*	35±11*
Responders	15	186±43	19±5*	9±1*	125±33	14±3.6*	6.5±0.8*
Less responders	18	137±32	93±30 n.s.	46±8**	169±31	82±19**	52±17**

* $p<0.001$.
** $p<0.005$
n.s. = not significant, (from values before treatment).

responders group and ten patients (56%) of the lesser responders group had 50000 rads.

b) *LH, TSH and Cortisol response in combined pituitary test*

I. The 10 acromegalic premenopausal females had LH incremental values 9.6±1.6 mu/ml before the implantation and 6.6±1.7 and 5.8± 0.9 mu/ml after 3 and 12 months respectively (table 2). All eight post-menopausal females had clearly elevated basal LH (i.e. 20 mu/ml) and exaggerated response to GnRH preoperatively. After operation, in five the elevated basal and the exaggerated response, both in 3 and 12 months assessment, were maintained while in three the basal LH levels fell to within the normal range for the follicular phase and showed a normal rise.

The 15 acromegalic males had LH incremental values of 10.1±1.5 mu/ml before the implantation and fell to 4.4±1.3 ($p<0.001$) and 5.4 ±1.7 ($p<0.001$) mu/ml after 3 and 12 months after implantation. No difference, for either sex, of LH response was found between patients who were classified as GH responders and lesser responders.

II. The TSH response was assessed in 28 patients preoperatively, the remainder being on thyroxine for primary thyroid disease (2) or not measured (3). The mean increment of TSH in the three stages of examination are presented in table 2. Significant difference was found from pretreatment levels for the value at one hear examination.

III. The mean peak value of plasma cortisol response in combined

TABLE 2.

Hormone	Sex	Before	After 3mo	After 12mo	Normals
LH mu/ml	F	9.6±1.6(10)	6.6±1.7(9)	5.8±0.9(8)	7.5±1.5(6)
	M	10.1±1.5(15)	4.4±1.3(13)	5.4±1.7(13)	7.6±1.0(20)
TSH μU/ml	F+M	5.0±0.7(28)	3.7±0.6(26)	3.0±0.6(26)	9.0±2.2(19)
Cortisol 100ml/μg	F+M	20.7±1.1(27)	17.8±1.6(30)	16.4±1.3(29)	26.0±0.8(25)

pituitary test is presented in table 2. The falls at 3 and 12 months were not significant.

c) *Clinical progress*

Acromegalic symptoms (headache, sweating, paraesthesiae) and signs (facial appearance and size of the extremities) were improved considerably in 13 of the 15 patients who were classified as responders, the rest two being too mild to assess. Acromegaly similarly improved clinically in 5 of the 18 patients in the lesser responders group, while 9 of this group had some but less improvement and 4 had neither subjective nor objective clinical improvement.

Among the 10 premenopausal women with preoperative oligo- or amenorrhoea, 4 had their periods restored after implantation, 2 being in the responders and 2 in the lesser responders group.

Nine patients out of the 33 became clinically hormonal deficient as assessed at the 3 and 12 months assessment. No relationship was found with the radiation dose received. Among the 25 premenopausal women and male patients 8 became hypogonad and needed replacement therapy; of those 3 also became dependent on corticosteroids and one became hypothyroid as well.

Among the 8 postmenopausal women one became clinically hypoadrenal and also had low basal LH and low response to GnRH.

d) *Hormonal pituitary function grading (table 3)*

Table 3 shows the percentage and the number of subjects at each assessment on the combined pituitary test each of 4 gradings of function for LH, TSH and cortisol secretion (i.e. A_1 with normal basal level

TABLE 3.

OVERALL GRADING OF HORMONE LEVELS

percent of those assessed in each grading.

Grading	Hormonal Values		Pretreatment			3mo post-implant			12mo post-implant		
	Basal	Response	LH	TSH	Cortisol	LH	TSH	Cortisol	LH	TSH	Cortisol
A_1	Normal	Normal	64 (21)	50 (14)	78 (21)	40 (12)	42 (11)	79 (23)	46 (13)	31 (8)	72 (21)
A_2	Normal	Low	6 (2)	50 (14)	18 (5)	30 (9)	58 (15)	14 (4)	20 (6)	69 (18)	14 (4)
B_1	Low	Normal	21 (7)	—	4 (1)	20 (6)	—	—	17 (5)	—	—
B	Low	Low	9 (3)	—	—	10 (3)	—	7 (2)	17 (5)	—	14 (4)
	Total tested		(33)	(28)	(27)	(30)	(26)	(29)	(29)	(26)	(29)

and normal response, A^1 normal basal and low response, B_1 low basal and normal response, B^1 low basal and low response).

i) For LH grading basal values less than 2 mu/ml for males and females and an increment less than 4 mu/ml was considered as low. Preoperatively 30% had low basal LH values (B_1+B^1 in table 3) yet only 15% (A^1+B^1) responded subnormally to GnRH. Only 3 patients (9%-B^1) had both basal LH and low response to GnRH and one of them, a premenopausal woman with secondly amenorrhoea had restoration of normal periods after implantation; the other two males, one having an initial low 1.6 ng/ml testosterone value and complaining of loss of libido which improved clinically after implantation (serum testosterone 5.6 ng/ml) and the other had normal initial serum testosterone level and his potency remained normal as well as his testosterone at the twelve months assessment. At the 3 months assessment LH secretion showed some abnormality in 60% (groups A^1, B_1, B^1) complete deficiency being found (B^1) in 10% (4 patients). Seven men and one woman now considered clinically to be hypogonad and in need of replacement therapy one from the B^1 4 from A^1 and one from B_1. Finally, only one woman (B_1) with initial normal menstruation became amenorrhoeic. The situation remained largely unchanged at 12 months, as 50% of the patients had some abnormality.

ii) For TSH grading an increment of <4 μU/ml was considered as low. Patients with measurable basal TSH and low response were classified in A^1 and patients with undetectable basal levels and low response in B^1 group.

TSH response to TRH was initially low in 50% being with recorable basal levels in all patients. None of these patients had clinical or biochemical secondary hypothyroidism. At the 3 months assessment 58% of patients had diminished TSH response to TRH. At 12 months assessment, the situation remained largely unchanged and one patient only was clinically hypothyroid.

iii) For ACTH grading, the serum cortisol secretion was initially impaired (basal <6 or peak response <16 μg/100 ml) in 22% of patients, 18% having normal basal and low response to hypoglycaemia (A^1) and 4% having low basal and normal response (B_1). None were steroid dependent. At the 3 months assessment, 2 patients (7%) were clinically hypoadrenal being steroid dependent and both had low basal and low responses. Another 14% had diminished reserve (A^1). At 12 months 4 patients (14%) were steroid dependent and another four patients (14%) had diminished cortisol reserve (A^1).

e) *Effect of operation on GH levels in comparison with effect on CPT results*

Statistical comparison of the LH and TSH response, between the two therapeutic response groups of acromegalics, i.e. the GH responders and the lesser responders, did not show any significant difference. Thus, the patients of each of the two groups showed the same fall in LH and in TSH response both at the 3 and the 12 months postoperative assessment. However the cortisol response was preserved somehow better in the responders group than in the lesser responders group.

DISCUSSION

This report describes the reduction of GH levels achieved and the status of general pituitary function, before and after implantation with 90-Yttrium, in 33 acromegalics. There was total freedom from operative complications and no instance of diabetes insipidus whether temporary or permanent.

Growth hormone levels fell to normal (less than 10 μU/ml during a GTT) in 15 patients by 3 or 12 months and in 8 further patients there was a fall of GH to less than 25% of basal but not to below 10 μU/ml. In the other patients who had a lesser response, there was a noticeable clinical response. This rather poor correlation between GH measurement and clinical improvement is in agreement with our initial series (Wright et al., 1970). As this treatment method is a mixture of very minor surgery and irradiation, the results may be compared with those of transsphenoidal hypophysectomy and conventional external radiation. Using the transshpenoidal approach the surgeon is capable of resecting the pituitary adenoma provided its diameter is smaller than 10 mm, while preserving all the pituitary functions. If the tumour is larger, its removal cannot be selective as it is not possible to distinguish between normal pituitary and tumour tissue. The normalization of GH levels following hypophysectomy, in different series, vary from 40 to 80% of operated patients and the success rate for an individual patient depends on the size of the tumour (Hardy ,1973, Guiot, 1978, Kautzky et al., 1978). The overall comparison of the results of yttrium implantation is more or less the same as with transsphenoidal excision, but the risk of complications is minimal and the operative trauma negligible.

Conventional external radiation has been used in the past and was reported to be of limited value in the treatment of acromegaly, but recently there has been a revival of interest in this type of therapy

(Eastman et al., 1979). External radiation has a very slow therapeutic effect and can be recommended in selected cases. It has to be mentioned that radiation therapy potentially has many disadvantages, as the high incidence of recurrence, the damage of healthy pituitary and brain tissue and the malignant potential which can be induced in a previously benign tumour. The other methods of treatment of acromegaly, such as heavy particle irradiation with or without Bragg peak utilisation, cryohypophysectomy, ultrasound and radiofrequency destruction are used in very few centres and are of limited applications. The medical treatment of acromegaly with bromocriptine seemed promising (Thorner et al., 1975), but recent publications are disapointing (Lindhilm et al., 1981).

Turning to the cost in terms of loss of normal pituitary function, none of our series had diabetes insipidus, temporary or permanent. The incidence of impaired LH reserve after implantation from 5 patients with subnormal increment preoperatively to 12 in one year; nine patients became hypogonad but 4 with amenorrhoea had restoration of normal menses. The response to LH-RH correlated largely with the clinical effect. Gonadotrophin secretion seems to be affected in acromegalics after various forms treatment. In a mixed population of 21 acromegalics treated by ^{90}Y implantation or transfrontal or transsphenoidal surgical operation, the postoperative secretion of gonadotrophine was reduced by 70% (Benker et al., 1978). In another series of 40 acromegalics treated by ^{90}Y implantation, who were studied before and after operation, 10 (25%) were found postoperatively to be hypogonad although no LH data are given (Wilcke et al., 1978). We noted that a 18% of patients preoperatively had low basal LH values and yet normal response to GnRH. It is believed that these patients might have impaired hypothalamic pituitary portal blood flow due to tumour pressure; and these may show normal response to intravenous GnRH in spite of their basal gonadotrophin function being lowered enough to cause gonad failure.

Thyrotrophin secretion showed differences from LH. The TSH response to TRH was found subnormal in a greater percentage of patients before (57%) and after (69%) implantation, although all patients but one remained enthyroid by clinical criteria and athyroid hormone measurement.

The findings show that although TSH reserve is low, thyroid function is usually maintained; thus measurement of serum thyroxine is needed, to assess the adequacy of the drive to the thyroid gland. Dimin-

ished TSH response to TRH was described by other workers (Hall et al., 1972, Lamberg et al., 1976a, Lindholm et al., 1977), whereas some others claim that acromegalics have a normal TSH response to TRH (Schalch et al., 1972, Corrigan et al., 1978). The lack of TSH response to TRH in euthyroid acromegalics has been explained by an inhibitory effect of growth hormone on TRH mediated release of TSH (Root et al., 1973) or by the presence of nodular goitres with small toxic adenomas secreting T_3.

The usefulness of the intravenous insulin tolerance test in assessing reserve of ACTH by measuring cortisol secretory capacity is well established (Landon et al., 1966, Fraser et al., 1973). In our group of acromegalics, 4 patients manifested adrenal insuficiency by 12 months postimplantation. In 40 acromegalics out of 63 who had a ^{90}Y implantation and had a detailed pre- and postoperative endocrine assessment, 13 (32%) had postoperatively adrenal insufficiency (Wilcke et al., 1978). Transsphenoidal hypophysectomy induced secondary adrenal insufficiency in 10 out of 59 patients reported by Williams et al. (1975). Surprisingly, external conventional irradiation seems to have a similar long term incidence of adrenal failure. Eight out of 56 acromegalics in Eastman et al. (1979) series required replacement therapy, ten years after external irradiation and 5 out of 31 irradiated patients in the series reported by Lamberg et al. (1976b).

These data offer some evidence on the order and magnitude of loss of pituitary functions from the pressure effects of pituitary tumour and of implantation. Gonadotrophin and thyrotrophin failure tend to occur before adrenocorticotrophic failure.

No difference was found in the pituitary function between patients who responded to treatment in terms of attuining normal GH levels and those who showed a lesser response, but a larger number of observations is needed to draw final conclusions on this point.

CONCLUSION

Summarising the above evidence, it can be concluded that pituitary implantation combines the advantages of the external irradiation and transsphenoidal hypophysectomy. It is a relatively minor surgical operation and produces a rapid fall of GH levels with a concomitant clinical regression, whereas the complication risk is minimal. The rest of the anterior pituitary function was affected to an extent that about

a quarter of our patients showed a hormonal deficiency and needed replacement therapy.

REFERENCES

Beardwell, C. G., Burke, C. W. and *Cope, C. L.* (1968): Urinary free cortisol measured by competitive protein binding. J. Endocrinol., 42, 79.

Benker, G., Hackenberg, K., Tharandt, L., Zah, W., Clar, H. F., Bock, W. J. and *Reinwein, D.* (1978): Treatment of Hypothalamic-Pituitary Tumors: Endocrine aspects with special regard to acromegaly. In R. Fahlbusch, K. v. Werder (eds), Treatment of Pituitary Adenomas, Georg Thieme, Stuttgart, p. 196.

Besser, G. M., Ratcliffe, J. G., Kilborn, J. B., Ormston, B. J. and *Hall, R.* (1971): Interaction between thyrotrophin corticotrophin and growth hormone secretion in man. J. Endocrinol., 51, 699.

Besser, G. M., McNeilly, A. S., Anderson, D. C., Marshall, J. C., Harsoulis, P., Hall, R., Ormston, B. J. and *Alexander, L.* (1972): Hormonal responses to synthetic luteinizing hormone and follicle stimulating hormone releasing hormone in man. Brit. Med. J., iii, 267.

Corrigan, D. F., Wartofsky, L., Dimond, R. C., Schaaf, M., Earll, J. M., Rogers, J. E., Wright, F. O. and *Burman, K. D.* (1978): Parameters of thyroid function in patients with active acromegaly. Metabolism, 27, 209.

Eastman, R. C., Gorden, P. and *Roth, J.* (1979): Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48, 931.

Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C., Travaglini, P., Ambrosi, B. and *Spada, A.* (1973): Plasma growth hormone response to thyrotropin-releasing-hormone in patients with active acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 36, 1259.

Fraser, R., Doyle, F., Joplin, G. F., Burke, C. W., Harsoulis, P., Tunbridge, M., Arnot, R. and *Child, D.* (1973): The assessment of the endocrine effects and the effectiveness of ablative pituitary treatment by ^{90}Y and ^{198}Au implantation. In P. O. Kohler and G. T. Ross (eds), Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors, Excerpta Medica, ICS 303, Amer. Elsevier Co., New York, p. 35.

Guiot, G. (1978): Considerations on the surgical treatment of pituitary adenomas. In R. Fahlbusch and K. v. Werder (eds), Treatment of Pituitary Adenomas, Georg Thieme, Stuttgart, p. 202.

Hall, R., Amos, J. and *Ormston, B. J.* (1971): Radioimmunoassay of human serum thyrotrophin. Brit. Med. J., ii, 582.

Hall, R., Ormston, B. J., Besser, G. M., Cryer, R. J. and *McKendrick, M.* (1972): The thyrotrophin-releasing hormone test in disease of the pituitary and hypothalamus. Lancet, i, 759.

Hardy, J. (1973): Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. In P. O. Kohler and G. T. Ross (eds), Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors, Excepta Medica, ICS 303, Amer. Elsevier Co., New York, p. 179.

Harsoulis, P., Marshall, J. C., Kuku, S. F., Burke, C. W., London, D. R. and *Fraser, T. R.* (1973): Combined test for assessment of anterior pituitary function. Br. Med. J., iv, 326.

Hartog, M., Gaafar, M. A., Meisser, B. and *Fraser, T. R.* (1964): Immunoassay of serum growth hormone in acromegalic patients. Brit. Med. J., ii, 1229.

Judd, S. J. and *Lazarus, L.* (1976): A combined test of anterior pituitary reserve. Aust. N. Z. J. Med., 6, 30.

Kautzky, R., Ludecke, D., Nowakowski, H., Schrader, D., Stahnke, N., Lucke, Ch., Solbach, H. G. and *Weigelmann, W.* (1978): Transsphenoidal operation in acromegaly. In R. Fahlbusch and K. v. Werder (eds), Treatment of Pituitary Adenomas, Georg Thieme, Stuttgart, p. 219.

Kuku, S. F., Harsoulis, P., Young, J. L. and *Fraser, T. R.* (1974): Concentrations of immunoreactive thyrotrophic hormone in urine of normal subjects, patients with thyroid disorders and hypopituitarism and after infusion of human thyrotrophic hormone. J. Endocr., 62, 645.

Lamberg, B. A., Pelkonen, R., Aro, A. A. and *Grahne, B.* (1976): Thyroid function in acromegaly before and after transsphenoidal hypophysectomy followed by cryoapplication. Acta Endocrinol., 82, 254.

Lamberg, B. A., Kivikangas, V., Vortiainen, J., Raitta, C. and *Pelkonen, R.* (1976): Conventional pituitary irradiation in acromegaly. Effect on growth hormone and TSH secretion. Acta Endocrinol., 82, 267.

Landon, J., Greenwood, F. C., Stamp, T. C. B. and *Wynn, V.* (1966): The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin and the comparison of this procedure with the other tests of pituitary and adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. J. Clin. Invest., 45, 437.

Lin, T. and *Tucie, J.* (1974): Provocative tests of growth hormone release. Ann. Int. Med., 10, 464.

Lindholm, J., Dige-Peterson, H., Hummer, L., Rasmussen, P. and *Korsgaard, O.* (1977): Effect of thyrotrophin releasing hormone (TRH) in patients with pituitary disorders. Acta Endocrinol., 85, 479.

Lindholm, J., Riishede, J., Vestergaard, S., Hummer, L., Faber, O. and *Hugen, C.* (1981): No effect of bromocriptine in Acromegaly: A controlled trial. New Engl. J. Med., 304, 1450.

Marshall, J. C., Anderson, D. C., Burke, C. W., Galvao-Teles, A. and *Fraser, T. R.* (1972): Clomiphene citrate in men: Increase of cortisol, luteinizing hormone, testosterone and steroid binding globulins. J. Endocr., 53, 261.

Ormston, B. J., Garry, R., Cryer, R. J., Besser, G. M. and *Hall, R.* (1971): Thyrotrophin releasing hormone as a thyroid function test. Lancet, ii, 10.

Root, A. W., Snyder, P. J., Rezvani, I., Digeorge, A. M. and *Utiger, R. D.* (1973): Inhibition of thyrotrophin-releasing hormone-mediated secretion of thyrotrophin by human growth hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 103.

Schalch, D. S., Gonzales Barcena, D., Kastin, A. J., Schally, A. V. and *Lee, L. A.* (1972): Abnormalities in the release of TSH in response to thyrotrophin-releasing hormone (TRH) in patients with disorders of the pituitary, hypothalamus and basal ganglia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 35, 609.

Thorner, M. O., Chait, A., Aitken, M., Benker, G., Bloom, S. R., Mortimer, C. H., Sanders, P., Mason, S. A. and *Besser, G. M.* (1975): Bromocriptine treatment of acromegaly. Br. Med. J., i, 299.

Tunbridge, W. M. G., Jackson, R., Iniguez, M. and *Fraser, T. R.* (1973): Use of thyrotrophin releasing hormone in pituitary disease. Proc. Roy. Soc. Med., 66, 187.

Wilcke, O., Heesen, D. and *Winkelmann, W.* (1978): Experiences in 78 ^{90}Yttrium implantations in acromegaly. In R. Fahlbusch and K. v. Werder (eds), Treatment of Pituitary Adenomas, Georg Thieme, Stuttgart, p. 284.

Williams, R. A., Jacobs, H. S., Kurtz, A. B., Millar, J. G. B., Oakley, N. W., Spathis, G. S., Sulway, M. J. and *Nabarro, L. D. N.* (1975): The treatment of acromegaly with special reference to transsphenoidal hypophysectomy. Quart. J. Med., (N.S.), 173, 79.

Wright, A. D., Hartog, M., Palter, H., Tevaarwek, G., Doyle, F. H., Arnot, R., Joplin, G. F. and *Fraser, T. R.* (1970): The use of yttrium-90 implantation in the treatment of acromegaly. Proc. Roy. Soc. Med., 63, 221.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 162-173, 1982

Ἀπὸ τὴν Ἐνδοκρινολογικὴ Κλινικὴ τῆς Royal Postgraduate Medical School, τοῦ Νοσοκομείου Hammersmith τοῦ Λονδίνου.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΛΟΒΟΥ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΕΩΣ ΣΕ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΚΟΥΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΥΤΤΡΙΟΥ-90 ΣΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ

Ὑπὸ

ΦΑΙΔΩΝΟΣ Κ. ΧΑΡΣΟΥΛΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ἡ λειτουργικότητα τοῦ προσθίου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως ἐκτιμήθηκε σὲ 33 μεγαλακρικοὺς ἀσθενεῖς πρὶν καὶ μετὰ 3 καὶ 12 μῆνες μετὰ τὴν ἐμφύτευση ραδιενεργοῦ ὑττρίου-90 στὴν ὑπόφυση. Προσδιορίσθηκαν ἡ GH τοῦ ὀροῦ κατὰ τὴ διάρκεια τῆς δοκιμασίας ἀνοχῆς γλυκόζης, καὶ ἡ συνδυασμένη ἀπάντηση τῆς LH, TSH καὶ κορτιζόλης στὴ συνδυασμένη χορήγηση GnRH, TRH καὶ ἰνσουλίνης.

Τὰ ἐπίπεδα τῆς GH ἔγιναν φυσιολογικὰ σὲ 15 ἀσθενεῖς ἐνῶ στοὺς 14 ἀπὸ τοὺς ὑπόλοιπους 18 σημειώθηκε κλινικὴ βελτίωση.

Ἐλαττωμένη ἐκκριτικὴ ἐφεδρεία τῆς LH βρέθηκε σὲ 5 ἀσθενεῖς πρὶν ἀπὸ τὴν ἐμφύτευση καὶ σὲ 12 μετὰ ἀπὸ ἕνα χρόνο.

Ἐννιὰ ἀσθενεῖς παρουσίασαν κλινικὰ σημεῖα ὑπογοναδισμοῦ, ἐνῶ 4 ἀσθενεῖς μὲ ἀμηνόρροια ἀποκατάστησαν φυσιολογικὴ ἔμμηνο ρύση.

Στὸ σύνολο, ἡ ἀπάντηση τῆς LH στὴν GnRH συμβάδιζε μὲ τὴν κλινικὴ κατάσταση τοῦ ἀσθενοῦς.

Ἡ ἀπάντηση τῆς TSH στὴν TRH ἦταν ἐλαττωμένη σὲ 50% τῶν ἀσθενῶν πρὶν ἀπὸ τὴν ἐγχείρηση καὶ σὲ 69% μετὰ τὴν πάροδο ἑνὸς χρόνου, ἂν καὶ μόνο ἕνας ἀσθενὴς ἔγινε ὑποθυρεοειδικός. Ἡ ἔκκριση τῆς κορτιζόλης κατὰ τὴ δοκιμασία ὑπογλυκαιμίας βρέθηκε σχετικὰ ἐλαττωμένη σὲ 5 ἀσθενεῖς, οἱ ὁποῖοι ὅμως δὲν χρειάζονταν κορτικοστεροειδῆ. Μετὰ ἕνα χρόνο ἀπὸ τὴν ἐγχείρηση, 8 ἀσθενεῖς εἶχαν μειωμένη ἐφεδρικὴ ἔκκριση καὶ ἀπ' αὐτοὺς οἱ 4 χρειάζονταν θεραπεία μὲ κορτικοστεροειδῆ. Δὲν βρέθηκε νὰ ὑπάρχει σχέση μεταξὺ τοῦ ποσοῦ τῆς χορηγουμένης ἀκτινοβολίας, 50 ἢ 150 Krads, καὶ τῆς ἐλαττώσεως τῶν ἐπιπέδων τῆς GH ἢ τῆς λειτουργικῆς κα-

ταστάσεως τῶν ἄλλων ὁρμονῶν καθὼς καὶ μεταξὺ τοῦ βαθμοῦ ἐλαττώσεως τῶι ἐπιπέδων τῆς GH στὸν ὀρὸ καὶ τῆς ἐκπτώσεως τῶν ἄλλων ὁρμονῶν. Οἱ ἀσθενεῖς δὲν παρουσίασαν μετεγχειρητικὲς ἐπιπλοκές.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ἡ συνδυασμένη χορήγηση τῶν ὑποθαλαμικῶν ὁρμονῶν, τῆς ἐκλυτικῆς ὁρμόνης τῆς θυροειδοτρόπου (Thyrotrophin Releasing Hormone, TRH), τῆς ἐκλυτικῆς ὁρμόνης τῶν γοναδοτροπινῶν (Gonadotrophin Releasing Hormone, GnRH) καὶ τῆς ἰνσουλίνης, ἔχει προταθεῖ ὡς μία ἀποτελεσματικὴ μέθοδος ἐλέγχου τῆς λειτουργίας τοῦ πρόσθιου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως (Harsoulis καὶ συν. 1973). Ἡ GnRH διεγείρει τὴν ἔκκριση τῆς ὠχρινοποιητικῆς ὁρμόνης (Luteinizing Hormone, LH) καὶ τῆς θυλακιοτρόπου ὁρμόνης (Follide Stimulating Hormone, FSH) (Besser καὶ συν. 1972). Ἡ TRH διεγείρει τὴν ἔκκριση τῆς θυρεοειδοτρόπου ὁρμόνης (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) καὶ τῆς προλακτίνης καὶ σὲ ὁρισμένους μεγαλακρικοὺς τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης (Growth Hormone, GH) (Ormston καὶ συν. 1971, Faglia καὶ συν. 1973). Ἡ ὑπογλυκαιμία ποὺ προκαλεῖται μετὰ χορήγηση ἰνσουλίνης εἶναι τὸ πιὸ ἰσχυρὸ καὶ ἀναπαραγώγιμο ἐρέθισμα γιὰ τὴν ἔκκριση τῆς GH καὶ τῆς κορτιζόλης (Lin καὶ Tucie 1974). Οἱ τρεῖς οὐσίες μποροῦν νὰ χορηγηθοῦν συγχρόνως χωρὶς νὰ ἀνασταλοῦν οἱ ἀπαντήσεις τῶν ἐπὶ μέρους ὁρμονῶν (Besser καὶ συν. 1971, Harsoulis καὶ συν. 1973, Judd καὶ Lazarus 1976).

Στὴν παρούσα ἐργασία χρησιμοποιήθηκε ἡ παραπάνω δοκιμασία προκειμένου νὰ ἐκτιμηθεῖ ἡ θεραπευτικὴ ἐπίδραση τῆς ἐμφυτεύσεως ὑττρίου-90 σὲ ἀσθενεῖς μὲ μεγαλακρία.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

α) Ἀσθενεῖς. Ἡ μελέτη ἀφορᾶ 33 μεγαλακρικοὺς ἀσθενεῖς, ποὺ ὑποβλήθηκαν σὲ πρώτη ἐγχείρηση ἐμφυτεύσεως ραδιενεργοῦ ὑττρίου-90 στὴν ὑπόφυση καὶ ὑποβλήθηκαν στὴ συνδυασμένη δοκιμασία, πρὶν ἀπὸ τὴν ἐπέμβαση καὶ μετὰ ἀπὸ 3 καὶ 12 μῆνες. Ἡ ἡλικία τους κυμαινόταν μεταξὺ 29-70, μέση 48· 19 ἦταν γυναῖκες καὶ 14 ἄντρες. Ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς παρουσίαζαν τὰ κλινικὰ χαρακτηριστικὰ τῆς μεγαλακρίας καὶ σαφῆ ἀκτινολογικὰ εὑρήματα ὄγκου τῆς ὑποφύσεως στὶς ἁπλὲς ἀκτινογραφίες, τομογραφίες καὶ ἀεροεγκεφαλογραφία. Οἱ 19 ἔλαβαν δόση ἀκτινοβολίας 50.000 rads καὶ οἱ 14 ἔλαβαν 150.000 rads· ἡ δόση ὑπολογίζεται στὴν περιφέρεια τοῦ ἀδένα. Οἱ ἀσθενεῖς οἱ ὁποῖοι παρουσίαζαν ἐπίπεδα GH κατὰ τὴν διάρκεια δοκιμασίας ἀνοχῆς

γλυκόζης ὑψηλότερα ἀπὸ 100 μU/ml (211±36 μU/ml, $\bar{m}$ +sem) ἔλαβαν δόση 150.000 rads ἐνῶ αὐτοὶ ποὺ παρουσίαζαν χαμηλότερα ἐπίπεδα (98±21 μU/ml) ἔλαβαν 50.000 rads. Σημειώνεται ὅτι 7 ἀσθενεῖς οἱ ὁποῖοι παρουσίαζαν ἐλαφρῶς ὑψηλότερα ἐπίπεδα ἔλαβαν τὴν δόση τῶν 150.000 rads.

β) Συνδυασμένη δοκιμασία ὑποφύσεως. Ἡ συνδυασμένη χορήγηση τῶν 2 ὑποθαλαμικῶν ὁρμονῶν καὶ τῆς ἰνσουλίνης ἄρχιζε τὸ πρωῒ μεταξὺ 8 καὶ 9 πμ., ὅπως περογράφηκε (Harsoulis καὶ συν. 1973). Χορηγήθηκαν ἐνδοφλεβίως 100 μg LH-RH καὶ 200 μg TRH διαλυμένα σὲ ἀπεσταγμένο νερὸ καὶ διαλυτὴ ἰνσουλίνη σὲ δόση 0,3 ἕως 0,4 μονάδες ἀνὰ χιλιόγραμμο σωματικοῦ βάρους. Ἡ ἐπιδιωκόμενη ὑπογλυκαιμία κρινόταν ἐπαρκής, ὅταν ἡ γλυκόζη κατέβαινε κάτω ἀπὸ 40 mg/100 ml, σὲ δύο συνεχόμενα δείγματα, καὶ ὁπωσδήποτε κάτω ἀπὸ 50% ἀπὸ τὰ ἐπίπεδα νηστείας, καὶ ὁ ἀσθενὴς ἐμφάνιζε κλινικὰ σημεῖα ὑπογλυκαιμίας. Ἐὰν ἡ ὑπογλυκαιμία δὲν πληροῦσε τοὺς παραπάνω ὅρους, ἡ δοκιμασία ἐπαναλαμβανόταν. Λαμβανόταν αἷμα πρὶν ἀπὸ τὴ χορήγηση τῶν ὁρμονῶν καὶ μετὰ 30′, 60′ γιὰ TSH καὶ LH καὶ 30′, 60′, 90′, 120′ γιὰ κορτιζόλη ὁροῦ. Ἡ θεραπεία ὑποκαταστάσεως, μετεγχειρητικῶς, ἄρχιζε μετὰ τὴ διενέργεια τῆς δοκιμασίας καὶ στὶς περιπτώσεις ποὺ οἱ ἀσθενεῖς ἐλάμβαναν κορτικοστερεοειδῆ, διακόπτονταν τουλάχιστον 24 ὧρες ἢ μερικὲς μέρες πρὶν ἀπὸ τὴ δοκιμασία.

Ἡ ἀπάντηση τῆς LH καὶ TSH στὴν GnRH καὶ TRH ὑπολογίσθηκε ὡς μέση αὔξηση πάνω ἀπὸ τὴν τιμὴ τοῦ βασικοῦ δείγματος καὶ θεωρήθηκε ὡς μέτρο τῆς ἐφεδρικῆς ἐκκρίσεως τῆς ὑποφύσεως γιὰ τὴ δεδομένη ὁρμόνη.

Οἱ φυσιολογικὲς τιμὲς τῆς LH, σὲ ἠρεμία καὶ μετὰ διέγερσή μὲ GnRH σὲ 21 φυσιολογικοὺς ἄνδρες, ἡλικίας 24-45 ἐτῶν, ἦταν 4,3±0,3 καὶ 7,6±1,0 mU/ml, ἀντίστοιχα. Οἱ ἴδιες τιμὲς σὲ 6 φυσιολογικὲς γυναῖκες κατὰ τὴν παραγωγικὴ φάση τοῦ κύκλου ἦταν 4,3±0,2 καὶ 7,5±1,5 mU/ml. Ὀκτὼ γυναῖκες χαρακτηρίσθηκαν, πρὶν ἀπὸ τὴν ἐπέμβαση, ὡς ἐμμηνοπαυσιακές, μὲ κλινικὰ κριτήρια καὶ μὲ βάση τὶς αὐξημένες τιμὲς LH καὶ FSH ὁροῦ πέραν τῶν 20 mU/ml.

Ἡ μέση αὔξηση τῆς TSH, μετὰ ἀπὸ χορήγηση TRH, ὑπολογίσθηκε σὲ 19 φυσιολογικὰ ἄτομα, σὲ παλιότερη ἐργασία τῆς κλινικῆς καὶ βρέθηκε 9,0± ±2,2 μU/ml (Tunbridge καὶ συν. 1973). Οἱ φυσιολογικὲς βασικὲς τιμὲς ἦταν 1,0-4,2 μU/ml. Ἡ κορτιζόλη πλάσματος, μετρήθηκε σὲ 25 φυσιολογικὰ ἄτομα, τὰ ὁποῖα ὑποβλήθηκαν σὲ δοκιμασία ὑπογλυκαιμίας καὶ ἡ μέση μέγιστη τιμὴ βρέθηκε 26±1 μg/100 ml.

Ἡ GH ὁροῦ προσδιορίσθηκε πρὶν ἀπὸ τὴν ἐπέμβαση καὶ μετὰ ἀπὸ 3 καὶ 12 μῆνες, κατὰ τὴ διάρκεια ἀνοχῆς γλυκόζης ἀπὸ τὸ στόμα, σὲ χρόνους 0,30′, 60′, 90′, 120′ λεπτά.

Προσδιορίσθηκαν ἐπίσης ἡ θυροξίνη καὶ ἡ τριιωδοθυρονίνη τοῦ ὁροῦ, καθὼς καὶ ἡ τεστοστερόνη τοῦ ὁροῦ ὅπου ὑπῆρχε ἀνάλογη ἔνδειξη.

γ) Μεθοδολογία ὁρμονικῶν προσδιορισμῶν. Ἡ TSH τοῦ ὁροῦ προσδιορίσθηκε ραδιοανοσολογικῶς μὲ τὴ μέθοδο τοῦ διπλοῦ ἀντισώματος (Hall καὶ συν. 1971) μὲ ἐλαφρὲς τροποποιήσεις (KuKu καὶ συν. 1974). Τὰ ἀποτελέσματα ἐκφράζονται σὲ μU/ml τῆς πρότυπης TSH, MRC 68/38. Ἡ LH τοῦ ὁροῦ μετρήθηκε ραδιοανοσολογικῶς καὶ τὰ ἀποτελέσματα ἐκφράζονται σὲ mU/ml τῆς πρότυπης 69/104 (Marshall καὶ συν. 1972). Ἡ GH τοῦ ὁροῦ μετρήθηκε ραδιοανοσολογικῶς καὶ τὰ ἀποτελέσματα ἐκφράζονται σὲ μU/ml τῆς πρότυπης WHO 1 st IRP HGH (Hartog καὶ συν. 1964). Ἡ κορτιζόλη μετρήθηκε μὲ τὴ μέθοδο τοῦ ἀνταγωνισμοῦ τῆς δεσμεύσεως πρὸς πρωτεΐνη (Beardwell καὶ συν. 1968, Marshall καὶ συν. 1972). Οἱ ὑπόλοιπες ὁρμόνες T_3, T_4 καὶ τεστοστερόνη μετρήθηκαν μὲ ραδιοανοσολογικὲς μεθόδους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οἱ ἀσθενεῖς ποὺ μελετήθηκαν ἀναλύονται μὲ βάση τὴν ἐλάττωση τῆς GH κατὰ τὸν ἔλεγχο τῶν 3 καὶ 12 μηνῶν, καὶ δίδονται συγχρόνως τὰ στοιχεῖα ἀπὸ τὶς ἄλλες ὁρμόνες τοῦ πρόσθιου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως.

α) Ἐπίδραση τῆς ἐμφυτεύσεως στὰ ἐπίπεδα τῆς GH.

Κατὰ τὴν ἀνάλυση τῶν ἀποτελεσμάτων ἡ GH ὑπολογίζεται ὡς μέση τιμὴ τῶν ἐπιπέδων κατὰ τοὺς χρόνους 60′, 90′, 120′, τὰ ὁποῖα ἀντιπροσωπεύουν, τὴ μὴ καταστολὴ τῆς ἐκκρίσεως τοῦ ἀδενώματος.

Οἱ 15 ἀσθενεῖς ἀπὸ τοὺς 33 παρουσίασαν ἱκανοποιητικὴ ἀπάντηση στὴν ἐμφύτευση ὑττρίου, ὅσον ἀφορᾶ τὰ ἐπίπεδα GH ὁροῦ τὰ ὁποῖα βρέθηκαν 10 μU/ml στοὺς 3 καὶ 12 μῆνες μετὰ τὴν ἐπέμβαση (πλήρης ἀπάντηση). Οἱ ὑπόλοιποι 18 παρουσίασαν κάποια ἐλάττωση τῶν ἐπιπέδων GH ἀλλὰ στὸ τέλος τῶν 12 μηνῶν, τὰ ἐπίπεδα δὲν εἶχαν κατέβει κάτω ἀπὸ 10 μU/ml (μερικὴ ἀπάντηση) (πίνακας 1).

Τὸ σύνολο τῶν ἀσθενῶν παρουσίασε ἐλάττωση τῶν ἐπιπέδων GH κατὰ 76,5%. Ἡ διαφορὰ ἀπαντήσεως δὲν σχετίζεται πρὸς τὴ δόση ἀκτινοβολίας διότι οἱ δυὸ δόσεις κατανέμονται ὁμοιόμορφα στὶς δυὸ ὁμάδες ἀσθενῶν. Ἐνιὰ ἀσθενεῖς (60%) τῆς ὁμάδας πλήρους ἀπαντήσεως καὶ 10 ἄλλοι ἀσθενεῖς (56%) τῆς ὁμάδας μερικῆς ἀπαντήσεως ἔλαβαν 50.000 rads.

β) Ἡ ἀπάντηση τῆς LH, TSH καὶ κορτιζόλης στὴ συνδυασμένη δοκιμασία.

I. Οἱ 10 μεγαλακρικὲς προεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες παρουσίασαν τιμὲς αὐξήσεως LH 9,6±1,6 mU/ml, πρὶν ἀπὸ τὴν ἐμφύτευση καὶ 6,6±1,7 καὶ 5,8±0,9 mU/ml, μετὰ 3 καὶ 12 μῆνες ἀντίστοιχα (πίνακας 2). Οἱ ὀκτὼ ἐμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες εἶχαν αὐξημένα ἐπίπεδα LH, ἄνω τῶν 20 mU/ml

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Ἐπίδραση τῆς ἐμφυτεύσεως ὑττρίου-90 στὴ βασικὴ τιμὴ GH καὶ στὴ μέση τιμὴ τῶν δειγμάτων 60′, 90′, 120′ κατὰ τὴ δοκιμασία ἀνοχῆς γλυκόζης (Δ.Α.Γ.). Οἱ τιμὲς τοῦ P προέρχονται ἀπὸ σύγκριση μὲ τὶς τιμὲς ἀπὸ τὴν ἐπέμβαση μὲ τὴ χρήση τοῦ student's t test. Ὅλες οἱ τιμὲς εἶναι μέσες ± σταθερὸ σφάλμα τοῦ μέσου.

Μεγαλακρικοὶ ἀσθενεῖς		GH μU/ml Βασικὴ τιμὴ			Μέση τιμὴ 60′, 90′, 120′ κατὰ Δ.Α.Γ.		
	No	πρὶν	3 μῆνες	12 μῆνες	πρὶν	3 μῆνες	12 μῆνες
Ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς	33	159±26	57±17*	32±6*	149±22	49±12*	35±11*
Πλήρης ἀπάντηση	15	186±43	19±5*	9±1*	125±33	14±3.6*	6.5±0.8*
Μερικὴ ἀπάντηση	18	137±32	93±30 n.s.	46±8**	169±31	82±19**	52±17**

* $p<0.001$.
** $p<0.005$
n.s. = στατιστικὰ μὴ σημαντικό.

καὶ ὑπερβολικὴ καὶ παρατεταμένη ἀπάντηση στὴν GnRH, προεγχειρητικῶς. Μετὰ τὴν ἐμφύτευση ὑττρίου, οἱ 5 διατήρησαν τὰ αὐξημένα ἐπίπεδα LH ἐνῶ στὶς ὑπόλοιπες 3, οἱ βασικὲς τιμὲς LH ἐλαττώθηκαν μέσα στὰ φυσιολογικὰ ὅρια τῆς παραγωγικῆς φάσεως καὶ ἔδειξαν φυσιολογικὴ αὔξηση.

Οἱ 15 μεγαλακρικοὶ ἄντρες παρουσίασαν μέση αὔξηση τῆς LH 10,1± 1,5 mU/ml, πρὶν ἀπὸ τὴν ἐμφύτευση ἐνῶ μετὰ 3 καὶ 12 μῆνες, οἱ ἀντίστοιχες τιμὲς ἦταν 4,4±1,3 ($p<0.001$) καὶ 5,4±1,7 ($p<0.001$) mU/ml, ἀντίστοιχα. Δὲ βρέθηκε διαφορά, καὶ στὰ δυὸ φύλα, τῆς ἀπαντήσεως τῆς LH μεταξὺ ἀσθενῶν ποὺ ταξινομήθηκαν ὅτι ἀπάντησαν πλήρως ἢ μερικῶς.

II) Ἡ αὔξηση τῆς TSH μετὰ τὴ χορήγηση TRH, προσδιορίσθηκε πρὶν ἀπὸ τὴν ἐγχείρηση σὲ 28 ἀσθενεῖς· 2 ἄλλοι ἀσθενεῖς ἔπαιρναν θυροξίνη καὶ σὲ 3 ἄλλους ἀσθενεῖς δὲ μετρήθηκε γιὰ τεχνικοὺς λόγους. Ἡ μέση αὔξηση τῆς TSH στὶς 3 φάσεις τῆς παρατηρήσεως φαίνεται στὸν πίνακα 2. Οἱ τιμὲς τῆς TSH, κατὰ τὴν ἐξέταση τῶν 12 μηνῶν, παρουσίαζε σημαντικὴ διαφορὰ σὲ σύγκριση μὲ τὶς τιμὲς πρὶν ἀπὸ τὴ θεραπεία.

III) Ἡ μέση μέγιστη τιμὴ τῆς κορτιζόλης ὁροῦ φαίνεται στὸν πίνακα 2. Οἱ μεταβολὲς τῶν ἐπιπέδων τῆς κοριζόλης κατὰ τοὺς 3 καὶ 12 μῆνες δὲν ἦταν σημαντικές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Ἐπίδραση τῆς ἐμφυτεύσεως τοῦ ὑττρίου-90 στὶς ὁρμονικὲς ἀπαντήσεις τῆς συνδυασμένης δοκιμασίας χορηγήσεως LH-RH, TRH καὶ ἰνσουλίνης. Γιὰ τὴν LH καὶ TSH δίνεται ἡ μέση αὔξηση (μέση τιμὴ τῶν δειγμάτων 30′ καὶ 60′ μεῖον ἡ βασικὴ τιμή)· γιὰ τὴν κορτιζόλη ἡ μεγίστη τιμὴ κατὰ τὴ δοκιμασία ὑπογλυκαιμίας· οἱ τιμὲς τοῦ P προέρχονται ἀπὸ σύγκριση μὲ τὶς τιμὲς πρὶν ἀπὸ τὴν ἐπέμβαση. (n)=ἀριθμὸς τῶν ἀσθενῶν ποὺ μελετήθηκε· n.s.=στατιστικὰ μὴ σημαντικό. 8 ἐμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες δὲν περιλαμβάνονται στὶς τιμὲς τῆς LH· ὅλες οἱ τιμὲς εἶναι μέσες ± σταθερὸ σφάλμα τοῦ μέσου.

Ὁρμόνη	Φῦλο	Πρὶν	Μετὰ 3/μηνο	Μετὰ 12/μηνο	Φυσιολογικοὶ
LH mu/ml	Θ	9.6±1.6(10)	6.6±1.7(9) P=n.s.	5.8±0.9(8) P<0,005	7.5±1.5(6)
	Α	10.1±1.5(15)	4.4±1.3(13) P<0,005	5.4±1.7(13) P<0,005	7.6±1.0(20)
TSH mU/ml	Θ+Α	5.0±0.7(28)	3.7±0.6(26) P=n.s.	3.0±0.6(26) P<0,05	9.0±2.2(19)
Κορτιζόλη μg/100ml	Θ+Α	20.7±1.1(27)	17.8±1.6(30) P=n.s.	16.4±1.3(29) P<0,025	26.0±0.8(25)

γ) Κλινικὴ πορεία.

Τὰ συμπτώματα τῆς μαγαλακρίας (κεφαλγία, ἐφιδρώσεις, παραισθήσεις) καὶ τὰ σημεῖα τῆς νόσου (χαρακτηριστικὰ προσώπου καὶ μέγεθος ἄκρων) βελτιώθηκαν σημαντικὰ σὲ 13 ἀπὸ τοὺς 15 ἀσθενεῖς ποὺ παρουσίασαν πλήρη ἀπάντηση τῆς GH στὸν ὁρό. Ἐνῶ στοὺς ὑπόλοιπους 2 ἦταν πολὺ ἤπια καὶ δὲν ἦταν εὔκολο νὰ ἐκτιμηθεῖ ἡ κλινικὴ διαφορά. Ἡ μεγαλακρία βελτιώθηκε σημαντικὰ σὲ 5 ἀσθενεῖς μὲ μερικὴ ἀπάντηση, ἐνῶ 9 ἀσθενεῖς παρουσίασαν μικρότερη βελτίωση καὶ 4 δὲν εἶχαν καμμιὰ ἔνδειξη βελτιώσεως.

Ἀπὸ τὶς 10 προεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες ποὺ παρουσίαζαν ὀλιγο-ἢ ἀμηνόρροια, στὶς 4 ἀποκαταστάθηκε φυσιολογικὴ ἔμμηνος ρύση καὶ ἀπ' αὐτὲς οἱ 2 ἀνῆκαν στὴν ὁμάδα τῆς πλήρους καὶ οἱ ἄλλες 2 στὴν ὁμάδα τῆς μερικῆς ἀπαντήσεως.

Οἱ 9 ἀπὸ τοὺς 33 ἀσθενεῖς παρουσίασαν κλινικὰ σημεῖα ὁρμονικῆς ἀνεπαρκείας στὴν ἐκτίμηση τῶν 3 καὶ 12 μηνῶν. Δὲ βρέθηκε συσχέτιση μὲ τὴ δόση ἀκτινοβολίας ποὺ χρησιμοποιήθηκε. Ἀπὸ τὶς 25 προεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες καὶ ἄνδρες, οἱ 8 ἔγιναν ὑπογοναδικοὶ καὶ χρειάστηκαν θεραπεία ὑποκαταστάσεως. Ἀπ' αὐτοὺς οἱ 3 χρειάστηκε νὰ πάρουν καὶ κορτικοστεροειδῆ καὶ ὁ ἕνας ἔγινε ὑποθυρεοειδικός. Ἀπὸ τὶς 8 ἐμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες ἡ μία παρουσίασε ἀνεπάρκεια τῶν ἐπινεφριδίων καὶ εἶχε χαμηλὲς τιμὲς LH καὶ ἐλαττωμένη ἀπάντηση στὴν GnRH.

δ) Διαβάθμιση τῆς ἐκπτώσεως τῆς ὁρμονικῆς λειτουργίας τῆς ὑποφύσεως

Μὲ βάση τὶς βασικὲς τιμὲς καὶ ἀπαντήσεις τῶν ὁρμονῶν στὴ συνδυασμένη δοκιμασία, παρουσιάζεται σὲ ἑκατοστιαία ἀναλογία ἡ ἐπίπτωση τῆς χωροκατακτιτικῆς ἐξεργασίας τοῦ ἀδενώματος καὶ τῆς ἐμφυτεύσεως ὑττρίου-90 στὴν ὑπόλοιπη (πλὴν αὐξητικῆς ὁρμόνης) ἔκκριση τοῦ πρόσθιου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως (πίνακας 3). Χρησιμοποιήθηκε ἡ παρακάτω κλίμακα: (A_1 φυσιολογικὴ βασικὴ τιμὴ καὶ φυσιολογικὴ ἀπάντηση, A_2 φυσιολογικὴ βασικὴ τιμὴ καὶ ἐλαττωμένη ἀπάντηση, B_1 ἐλαττωμένη βασικὴ τιμὴ καὶ φυσιολογικὴ ἀπάντηση, B_2 ἐλαττωμένη βασικὴ τιμὴ καὶ ἀπάντηση).

Ι) Κατὰ τὴν ταξινόμηση ἐκκρίσεως τῆς LH, βασικὲς τιμὲς κάτω τῶν 2 mU/ml, γιὰ ἄνδρες καὶ γυναῖκες καὶ αὔξηση τῆς LH μικρότερη ἀπὸ 4 mU/ml χαρακτηρίστηκαν ὡς ἐλαττωμένες. Προεγχειρητικῶς, 30% εἶχαν ἐλαττωμένες τιμὲς LH (B_1+B_2 πίνακα 3) ἐνῶ μόνον 15% (A_2+B_2) ἀπάντησαν παθολογικὰ στὴν GnRH.

Μόνο 3 ἀσθενεῖς (9% - B_2) εἶχαν ἐλαττωμένη βασικὴ τιμὴ καὶ ἀπάντηση καὶ μιὰ ἀπ' αὐτὲς μὲ δευτεροπαθὴ ἀμηνόρροια ἀποκατάστησε φυσιολογικὴ περίοδο, μετὰ τὴν ἐμφύτευση. Δύο ἄρρενες ἀσθενεῖς, εἶχαν ὁ ἕνας χαμηλὴ τιμὴ τεστοστερόνης 1,6 ng/ml καὶ ἐλαττωμένη libido τὰ ὁποῖα δὲν βελτιώθηκαν μετὰ τὴν ἐμφύτευση (τεστοστερόνη ὀροῦ 5,6 ng/m_1), ἐνῶ ὁ ἄλλος εἶχε φυσιολογικὴ τεστοστερόνη ὀροῦ καὶ libido τὰ ὁποῖα δὲν ἐπηρεάσθηκαν ἀπὸ τὴν ἐμφύτευση.

Κατὰ τὴν ἐκτίμηση τῶν 3 μηνῶν ἡ ἔκκριση τῆς LH παρουσίαζε κάποια διαταραχὴ σὲ 60% τῶν περιπτώσεων (ὁμάδες A_2, B_1, B_2) καὶ πλήρη ὁρμονικὴ ἀνεπάρκεια (B_2) σὲ 10% (3 ἀσθενεῖς). Ἑπτὰ ἄνδρες καὶ μιὰ γυναῖκα βρέθηκαν ὑπογοναδικοὶ καὶ χρειάζονταν θεραπεία ὑποκαταστάσεως, ἕνας τῆς ὁμάδος B_2, 4 τῆς ὁμάδας A_2 καὶ ἕνας τῆς B_1. Μιὰ γυναίκα παρουσίασε ἀμηνόρροια ἐνῶ εἶχε φυσιολογικὴ ἔμμηνο ρύση. Ἡ κατάσταση παρέμεινε σὲ γενικὲς γραμμὲς ἡ ἴδια διότι 50% τῶν ἀσθενῶν παρουσίαζε κάποια διαταραχή.

ΙΙ) Κατὰ τὴν ταξινόμηση τῆς ἐκκρίσεως τῆς TSH, αὔξηση κάτω τῶν 4 μU/ml, χαρακτηρίσθηκε ἐλαττωμένη. Ἀσθενεῖς μὲ μετρητὴ βασικὴ τιμὴ TSH καὶ ἐλαττωμένη ἀπάντηση ταξινομήθηκαν στὴν ὁμάδα A_2, ἐνῶ ἀσθενεῖς μὲ ἀπροσδιόριστες βασικὲς τιμὲς καὶ ἐλαττωμένη ἀπάντηση στὴν ὁμάδα B_2.

Ἡ ἀπάντηση τῆς TSH στὴν TRH βρέθηκε ἐλαττωμένη σὲ 50% τῶν ἀσθενῶν, στοὺς ὁποίους τὰ ἐπίπεδα τῆς TSH μποροῦσαν νὰ προσδιορισθοῦν. Κανένας ἀπὸ τοὺς ἀσθενεῖς δὲν παρουσίαζε κλινικῶς ἢ βιοχημικῶς δευτεροπαθῆ ὑποθυρεοειδισμό. Στὴν ἐξέταση τῶν 3 μηνῶν, 58% τῶν ἀσθενῶν εἶχε ἐλαττωμένη ἀπάντηση τῆς TSH στὴν TRH. Στὴν ἐξέταση τῶν 12 μηνῶν ἡ κατάσταση παράμεινε σχεδὸν ἀμετάβλητη καὶ μόνο ἕνας ἀσθενὴς ἔγινε κλινικῶς ὑποθυρεοειδικός.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

Διαβάθμιση τῆς διατηρήσεως τῆς ὁρμονικῆς ἐκκρίσεως ἐκφρασμένη ἐπὶ τοῖς ἑκατὸ τοῦ ἀριθμοῦ τῶν ἀσθενῶν ποὺ ἐξετάσθηκαν σὲ κάθε κατηγορία.

Κατηγορία	Τιμὲς Βασικὴ	Ἀπάντηση	Πρὶν ἀπὸ τὴν ἐπέμβαση LH	TSH	Κορτιζ.	Μετὰ 3 μῆνες LH	TSH	Κορτιζ.	Μετὰ 12 μῆνες LH	TSH	Κορτιζ.
A_1	Φυσιολ.	Φυσιολ.	64 (21)	50 (14)	78 (21)	40 (12)	42 (11)	79 (23)	46 (13)	31 (8)	72 (21)
A_2	Φυσιολ.	Ἐλαττωμ.	6 (2)	50 (14)	18 (5)	30 (9)	58 (15)	14 (4)	20 (6)	69 (18)	14 (4)
B_1	Ἐλαττ.	Φυσιολ.	21 (7)	—	4 (1)	20 (6)	—	—	17 (5)	—	—
B_2	Ἐλαττ.	Ἐλαττ.	9 (3)	—	—	10 (3)	—	7 (2)	17 (5)	—	14 (4)
(Ἀρ. ἀσθενῶν ποὺ ἐξετάσθηκε)			(33)	(28)	(27)	(30)	(26)	(29)	(29)	(26)	(29)

III) Ἡ ἔκκριση τῆς κορτιζόλης χαρακτηρίσθηκε ἐλαττωμένη ὅταν ἡ βασικὴ τιμὴ ἠρεμίας ἦταν κάτω ἀπὸ 6μg/100 ml καὶ ἡ ὑψηλότερη τιμὴ κατὰ τὴν ὑπογλυκαιμία ἦταν κάτω ἀπὸ 16 μg/100 ml.

Ἡ ἔκκριση τῆς κορτιζόλης, προεγχειρητικῶς ἦταν ἐλαττωμένη σὲ ἕξι ἀσθενεῖς (22%) ἀπὸ τοὺς ὁποίους οἱ πέντε εἶχαν φυσιολογικὲς βασικὲς τιμὲς καὶ σχετικὰ ἐλαττωμένη ἀπάντηση στὴν ὑπογλυκαιμία, καὶ ὁ ἕνας εἶχε ἐλαττωμένες βασικὲς τιμὲς καὶ φυσιολογικὴ ἀπάντηση. Κανένας δὲν ἔπαιρνε κορτικοστεροειδῆ. Τρεῖς μῆνες μετὰ τὴν ἐγχείρηση, δύο ἀσθενεῖς (7%) βρέθηκαν κλινικῶς νὰ παρουσιάζουν ἐπινεφριδιακὴ ἀνεπάρκεια καὶ νὰ χρειάζονται θεραπεία ὑποκαταστάσεως, εἶχαν ἐλαττωμένες βασικὲς τιμὲς κορτιζόλης καὶ μικρὴ ἀπάντηση στὴ δοκιμασία ὑπογλυκαιμίας, ἐνῶ ἄλλοι 4 (14%) εἶχαν ἐλαττωμένη ἐφεδρεία (κατηγορία A_2). Στοὺς 12 μῆνες, 4 ἀσθενεῖς (14%, κατηγορία B_2) χρειάζονταν κορτικοστεροειδῆ καὶ ἄλλοι 4 εἶχαν ἐλαττωμένη ἐφεδρία (A).

ε) Ἐπίδραση τῆς ἐμφυτεύσεως στὰ ἐπίπεδα τῆς GH καὶ σύγκριση μὲ τὰ ἀποτελέσματα τῆς συνδυασμένης δοκιμασίας

Στατιστικὴ σύγκριση τῆς ἀπαντήσεως τῆς LH καὶ TSH, μεταξὺ τῶν δύο ὁμάδων ποὺ ἀπάντησαν πλήρως καὶ μερικῶς στὴν ἐμφύτευση ὑττρίου-90 δὲν ἔδειξε σημαντικὴ διαφορά. Οἱ ἀσθενεῖς κάθε ὁμάδας ἔδειξαν τὴν ἴδια μείωση τῆς ἀπαντήσεως τῆς LH καὶ TSH τόσο στοὺς 3 ὅσο καὶ στοὺς 12 μῆνες, μετὰ τὴν ἐπέμβαση. Ἐντούτοις ἡ ἀπάντηση τῆς κορτιζόλης διατηρήθηκε κάπως καλλίτερα στὴν ὁμάδα ποὺ παρουσίασε πλήρη ἀπάντηση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στὴν ἐργασία αὐτὴ περιγράφεται ἡ ἐλάττωση τῶν ἐπιπέδων τῆς GH καὶ ἡ κατάσταση τῆς ὑπόλοιπης λειτουργίας τοῦ πρόσθιου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως πρὶν καὶ μετὰ τὴν ἐμφύτευση ὑττρίου-90, σὲ 33 μεγαλακρικοὺς ἀσθενεῖς. Δὲν σημειώθηκαν μετεγχειρητικὲς ἐπιπλοκὲς καὶ κανένας ἀσθενὴς δὲν παρουσίασε ἄποιο διαβήτη.

Τὰ ἐπίπεδα τῆς GH ἐλαττώθηκαν μέσα στὰ φυσιολογικὰ ὅρια, κάτω τῶν 10 μU/ml κατὰ τὴν διάρκεια δοκιμασίας ἀνοχῆς γλυκόζης, σὲ 15 ἀσθενεῖς στοὺς 3 καὶ 12 μῆνες. Σὲ 8 ἄλλους ἀσθενεῖς παρατηρήθηκε πτώση τῆς GH κάτω τοῦ 25% τῶν βασικῶν τιμῶν ἀλλὰ ὄχι κάτω τῶν 10 μU/ml. Στοὺς ἀσθενεῖς ποὺ παρουσίασαν μικρότερη ἀπάντηση παρατηρήθηκε μιὰ ἀξιοσημείωτη κλινικὴ βελτίωση. Ἡ φτωχὴ αὐτὴ συσχέτιση μεταξὺ τῶν ἐπιπέδων τῆς GH καὶ τῆς κλινικῆς βελτιώσεως βρίσκεται σὲ συμφωνία μὲ παλιότερη δημοσίευση τῆς κλινικῆς (Wright καὶ συν. 1970).

Ἡ ἐμφύτευση ὑττρίου ὡς θεραπευτικὴ μέθοδος εἶναι μῖγμα ἀκτινοβολί-

ας καὶ χειρουργικῆς ἐπεμβάσεως, ὡς ἐκ τούτου δὲ τὰ ἀποτελέσματά της πρέπει νὰ συγκριθοῦν τόσο μὲ τὴν διασφηνοειδικὴ ὑποφυσεκτομὴ ὅσο καὶ μὲ τὴ συμβατικὴ ἐξωτερικὴ ἀκτινοβολία. Χρησιμοποιῶντας τὴ νευροχειρουργικὴ ἐπέμβαση ὁ χειρουργὸς εἶναι σὲ θέση νὰ ἀφαιρέσει τὸ μικροαδένωμα τοῦ πρόσθιου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως, μὲ τὴν προϋπόθεση ὅτι ἡ διάμετρός του εἶναι μικρότερη ἀπὸ 10 mm, ἐνῶ συγχρόνως θὰ διατηρεῖ τὴν ὑπόλοιπη ὑποφυσιακὴ λειτουργία. Ἐὰν τὸ ἀδένωμα εἶναι μεγαλύτερο ἡ ἀφαίρεσή του δὲν μπορεῖ νὰ εἶναι ἐκλεκτικὴ καὶ δὲν εἶναι δυνατὸ νὰ γίνει διάκριση μεταξὺ τῆς φυσιολογικῆς ὑποφύσεως καὶ τοῦ ἀδενικοῦ ἱστοῦ.

Ἡ ἐλάττωση τῶν ἐπιπέδων τῆς GH μέσα στὰ φυσιολογικὰ ὅρια μετὰ τὴν ὑποφυσεκτομή, στὶς διάφορες δημοσιεύσεις, ποικίλει μεταξὺ 40 καὶ 80% τῶν ἀσθενῶν ποὺ χειρουργήθηκαν καὶ ὁ κυριότερος παράγοντας ἐπιτυχίας εἶναι τὸ μέγεθος τοῦ ὄγκου (Hardy 1973, Guiot 1978, Kautzky καὶ συν. 1978). Τὰ ἀποτελέσματα τῆς ἐμφυτεύσεως τοῦ ὑττρίου εἶναι περίπου ἴδια μὲ τῆς διασφηνοειδικῆς ὑποφυσεκτομῆς, ἀλλὰ οἱ κίνδυνοι ἐκ τῆς ἐγχειρήσεως εἶναι πολὺ μικροὶ καὶ τὸ ἐγχειρητικὸ τραῦμα ἀσήμαντο.

Ἡ συμβατικὴ ἐξωτερικὴ ἀκτινοβολία χρησιμοποιήθηκε στὸ παρελθὸν χωρὶς μεγάλη ἐπιτυχία, ἀλλὰ πρόσφατα ὑπῆρξε μιὰ ἀναζωπύρωση τοῦ ἐνδιαφέροντος (Eastman καὶ συν. 1979). Ἡ ἐξωτερικὴ ἀκτινοβολία χρησιμοποιεῖται σὲ ἀρκετὲς περιπτώσεις, πρέπει ὅμως νὰ ληφθεῖ ὑπόψη ὅτι τὸ θεραπευτικὸ ἀποτέλεσμα καθυστερεῖ σημαντικά. Ἐντούτοις, πρέπει νὰ σημειωθεῖ ὅτι ἡ ἀκτινοβολία ἔχει πολλὰ μειονεκτήματα ὅπως ἡ αὐξημένη συχνότητα ὑποτροπῶν, ἡ βλάβη τοῦ ὑγιοῦς ἱστοῦ τῆς ὑποφύσεως καθὼς καὶ ἐγκεφαλικοῦ ἱστοῦ, καθὼς καὶ τὸ ἐνδεχόμενο κακοήθους ἐξαλλαγῆς ἑνὸς καλοήθους ἀδενώματος. Κατὰ καιροὺς ἀνακοινώθηκαν καὶ ἄλλες μέθοδοι θεραπείας, ὅπως ἡ ἀκτινοβολία διὰ βαρέων σωματιδίων, ἡ κρυοϋποφυσεκτομή, ἡ στερεοτακτικὴ θερμικὴ ὑποφυσεκτομὴ καὶ ἡ ἐκλεκτικὴ ὑποφυσεκτομὴ μὲ ὑπερήχους. Ἡ χρήση τους περιορίσθηκε σὲ μεμονωμένα κέντρα.

Ἡ φαρμακευτικὴ θεραπεία τῆς μεγαλακρίας μὲ βρωμοκρυπτίνη ἔδωσε ἀρχικὰ ἐλπίδες ὅτι μπορεῖ νὰ προκαλέσει σμίκρυνση τοῦ ἀδενώματος (Thorner καὶ συν. 1975) ἀλλὰ πρόσφατες δημοσιεύσεις εἶναι ἀπογοητευτικὲς (Lindholm καὶ συν. 1981).

Πρὶν ἀπὸ τὴν ἐγχείρηση 5 ἀσθενεῖς παρουσίαζαν ἐλαττωμένη ἐφεδρικὴ ἔκκριση τῆς LH καὶ ὁ ἀριθμὸς τῶν ἀσθενῶν αὐξήθηκε σὲ 12, μετὰ τὴν πάροδο ἑνὸς χρόνου. Ἐννιὰ ἀσθενεῖς ἔγιναν ὑπογοναδικοὶ ἐνῶ σὲ 4 γυναῖκες ἀποκαταστάθηκε φυσιολογικὴ ἔμμηνος ρύση. Ἡ ἔκκριση τῆς LH μετὰ χορήγηση GnRH συμβάδιζε μὲ τὴν κλινικὴ εἰκόνα.

Ἡ ἔκκριση τῶν γοναδοτροπινῶν ἐπηρεάζεται στοὺς μεγαλακρικούς, μετὰ τὴν ἐφαρμογὴ διαφόρων μορφῶν θεραπείας. Ἡ ἔκκριση ἐλαττώθηκε κατὰ 70% σὲ 21 μεγαλακρικοὺς ποὺ ὑποβλήθηκαν σὲ ἐμφύτευση ὑττρίου-90, δια-

σφηνοειδικὴ ἢ διακρανιακὴ χειρουργικὴ ὑποφυσεκτομὴ (Benker καὶ συν. 1978). Σὲ μιὰ σειρὰ 40 μεγαλακρικῶν ποὺ ὑποβλήθηκαν σὲ ἐμφύτευση ὑττρίου-90 καὶ μελετήθηκαν πρὶν καὶ μετὰ τὴν ἐπέμβαση, οἱ 10 (25%) βρέθηκαν κλινικῶς ὑπογοναδικοὶ (Wilcke καὶ συν. 1978).

Στὴν παρούσα σειρὰ 18 % τῶν ἀσθενῶν εἶχαν ἐλαττωμένες βασικὲς τιμὲς LH καὶ φυσιολογικὴ ἀπάντηση τῆς LH στὴ χορήγηση GnRH. Πρὸς ἑρμηνεία τοῦ φαινομένου διατυπώνεται ἡ ἄποψη ὅτι οἱ ἀσθενεῖς αὐτοὶ ἔχουν ἐλαττωμένη κυκλοφορία στὸ πυλαῖο σύστημα ἀπὸ πίεση ἐκ τοῦ ὄγκου, μὲ ἀποτέλεσμα τὴν διακοπὴ τῆς μεταφορᾶς τῆς GnRH ἀπὸ τὸν ὑποθάλαμο πρὸς τὸν πρόσθιο λοβὸ τῆς ὑποφύσεως. Μὲ τὸν τρόπο αὐτὸ ἐξηγεῖται ἡ φυσιολογικὴ ἀπάντηση στὴν ἐνδοφλέβια χορήγηση GnRH, ἐνῶ οἱ βασικὲς τιμὲς τῶν γοναδοτροπινῶν εἶναι πολὺ ἐλαττωμένες ὥστε νὰ προκαλεῖται ὑπογοναδισμός.

Ἡ ἔκκριση τῆς TSH παρουσίαζε διαφορὲς ἀπὸ τὴν LH. Ἡ ἀπάντηση τῆς TSH στὴ χορήγηση TRH βρέθηκε παθολογικὴ σὲ μεγάλο ἀριθμὸ ἀσθενῶν, τόσο πρὶν (57%) ὅσο καὶ μετὰ (69%) τὴν ἐμφύτευση, ἂν καὶ ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς ἦταν εὐθυρεοειδικοὶ μὲ κλινικὰ καὶ βιοχημικὰ κριτήρια. Τὰ εὑρήματα δείχνουν ὅτι ἂν καὶ ἡ ἐφεδρικὴ ἔκκριση τῆς TSH εἶναι ἐλαττωμένη, ἡ θυρεοειδικὴ λειτουργία εἶναι φυσιολογική, καὶ κατὰ συνέπεια ἀπαιτεῖται προσδιορισμὸς τῆς θυροξίνης τοῦ ὀροῦ. Ἡ ἐλαττωμένη ἀπάντηση τῆς TSH στὴν TRH περιγράφηκε καὶ ἀπὸ ἄλλους συγγραφεῖς (Hall καὶ συν. 1972, Lamberg καὶ συν. 1976, Lindholm καὶ συν. 1977) ἐνῶ ὁρισμένοι ἄλλοι ἰσχυρίζονται ὅτι οἱ μεγαλακρικοὶ παρουσιάζουν φυσιολογικὴ ἀπάντηση τῆς TSH στὴν TRH (Schalch καὶ συν. 1972, Corringan καὶ συν. 1978). Ἡ ἔλλειψη ἀπαντήσεως τῆς TSH στὴν χορήγηση TRH σὲ εὐθυρεοειδικοὺς μεγαλακρικοὺς ἀποδίδεται εἴτε σὲ ἀλληλεπίδραση τῆς ὑπερεκκρινομένης GH μὲ τὴν TSH (Root καὶ συν. 1973) εἴτε στὴν ὑπερέκκριση T_3 ἀπὸ μικρὰ ἀδενώματα τοῦ θυρεοειδοῦς ἀδένος ὁ ὁποῖος πολὺ συχνὰ ἐμφανίζει ὀζώδη διόγκωση.

Ὁ προσδιορισμὸς τῆς κορτιζόλης ὀροῦ κατὰ τὴ διάρκεια προκλήσεως ὑπογλυκαιμίας, ὡς δείκτη ἐκρίσεως ACTH, ἔχει καθιερωθεῖ ἀπὸ μακροῦ (Landon καὶ συν. 1966, Fraser καὶ συν. 1973). Στὴν ὁμάδα τῶν μεγαλακρικῶν ποὺ μελετήθηκε, 4 ἀσθενεῖς παρουσίασαν ἐπινεφριδιακὴ ἀνεπάρκεια μετὰ 12 μῆνες ἀπὸ τὴν ἐμφύτευση ὑττρίου-90. Σὲ ἀνάλογη δημοσίευση, ἀπὸ τοὺς 40 ἀσθενεῖς μιᾶς ὁμάδας 63 οἱ ὁποῖοι ὑποβλήθηκαν σὲ ἐμφύτευση ὑττρίου-90, καὶ μελετήθηκαν ἐνδοκρινολογικῶς πρὶν καὶ μετὰ τὴν ἐπέμβαση, οἱ 13 (32%) παρουσίασαν ἐπινεφριδιακὴ ἀνεπάρκεια μετὰ τὴν ἐπέμβαση (Wilcke καὶ συν. 1978). Ἀπὸ 59 μεγαλακρικοὺς ἀσθενεῖς ποὺ ὑποβλήθηκαν σὲ διασφηνοειδικὴ ὑποφυσεκτομὴ οἱ 10 παρουσίαζαν δευτεροπαθὴ ἐπινεφριδιακὴ ἀνεπάρκεια (Williams καὶ συν. 1975). Εἶναι ἐνδιαφέρον ὅτι ὀκτὼ ἀπὸ 56 ἀσθενεῖς οἱ ὁποῖοι ὑποβλήθηκαν σὲ ἐξωτερικὴ ἀκτινοβολία, παρουσίασαν ἐπινεφριδιακὴ ἀνεπάρκεια, καὶ χρειάσθηκε νὰ λάβουν θεραπεία ὑποκαταστάσεως, 10 χρόνια

μετὰ τὴ χορήγηση τῆς ἐξωτερικῆς ἀκτινοβολίας (Eastman καὶ συν. 1979). Σὲ μιὰ ἄλλη ἀνάλογη σειρὰ 31 ἀσθενῶν οἱ 5 παρουσίασαν ἐπινεφριδιακὴ ἀνεπάρκεια (Lamberg καὶ συν. 1976 b).

Ἀπὸ τὰ παραπάνω στοιχεῖα εἶναι δυνατὸ νὰ ἐκτιμηθεῖ ἡ σειρὰ ἐκπτώσεως τῶν ὑποφυσιακῶν λειτουργιῶν ὡς συνέπεια τῆς χωροκατακτητικῆς ἐξεργασίας τοῦ ἀδενώματος. Ἡ ἔκκριση τῶν γοναδοτροπινῶν καὶ τῆς φλοιοτρόπου ὁρμόνης προηγεῖται τῆς θυρεοειδοτρόπου.

Ἡ ὑποφυσιακὴ λειτουργία βρέθηκε φυσιολογικὴ μεταξὺ τῶν ἀσθενῶν ποὺ ἀπάντησαν πλήρως καὶ μερικῶς ἀπὸ πλευρᾶς ἐλαττώσεως τῶν ἐπιπέδων τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης. Ὁ ἀριθμὸς ὅμως τῶν ἀσθενῶν ποὺ μελετήθηκε εἶναι σχετικὰ μικρὸς καὶ δὲν ἐπιτρέπει τὴν ἐξαγωγὴ ὁριστικῶν συμπερασμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ἡ σύγκριση τῶν παραπάνω εὑρημάτων μὲ τὰ βιβλιογραφικὰ δεδομένα, ποὺ ἀφοροῦν τὶς ἄλλες μεθόδους θεραπείας τῆς μεγαλακρίας, ὅπως τὴ διασφηνοειδικὴ ὑποφυσεκτομὴ καὶ τὴν ἐξωτερικὴ ἀκτινοβολία, ὁδηγεῖ στὸ συμπέρασμα ὅτι ἡ ἐμφύτευση ὑττρίου-90 στὴν ὑπόφυση ἐπιτυγχάνει ἱκανοποιητικὸ ποσοστὸ ὑφέσεως τῆς νόσου. Ἡ ἐλάττωση τῆς ἐκκρίσεως τῶν ἄλλων ὁρμονῶν δὲν ἀποτρέπεται καὶ 25% περίπου τῶν ἀσθενῶν θὰ χρειασθοῦν θεραπεία ὑποκαταστάσεως. Ἡ μέθοδος ἔχει τὸ πλεονέκτημα νὰ ἀποτελεῖ μικρὴ χειρουργικὴ ἐπέμβαση καὶ δὲν παρουσιάζει ἐπιπλοκές. Ὁ ρυθμὸς ὑποχωρήσεως τῆς νόσου εἶναι ἱκανοποιητικὸς καὶ στὶς περισσότερες περιπτώσεις τὸ ἀποτέλεσμα ἐκδηλώνεται στοὺς 3 μῆνες καὶ ὁλοκληρώνεται μετὰ 12 μῆνες.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 174-182, 1982

From the 2nd Clinic of Psychiatry and Neurology
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor I. Logothetis

TARDIVE DYSKINESIA: OBSERVATIONS ON THE PATHOGENESIS AND ETIOLOGY IN CHRONIC HOSPITALIZED PATIENTS

by

ANDREAS J. PARASCHOS

ABSTRACT

To understand and clarify the pathogenesis of tardive or persistent dyskinesia in psychotic patients after prolonged antipsychotic and antiparkinsonian treatment with drugs, a study was performed on one hundred and thirty patients suffering from this syndrome. It was found that females and elderly people are more susceptible and that the quantity of drugs and duration of the therapy are in positive relation with T. D. These findings support the theory that Dopamine supersensitivity and reduced Ach-ergic activity constitute the main pathophysiologic mechanism implicated in T. D.

INTRODUCTION

The pathogenesis of tardive or persistent dyskinesia (T.D.) occuring in psychotic patients after a prolonged antipsychotic treatment is not thoroughly clarified. It is generally accepted that the symptoms of this pathological condition may be due to a «supersensitivity» to dopamine (DA) concerning the dopaminergic receptors of the extrapyramidal system (Baldessarini and Tarsy, 1978, Gerlach, 1978).

Antipsychotic (neuroleptic-neuroplegic) drugs are DA-antagonists; they block the DA-sensitive adenyl-cyclase by which the neurotransmission is induced in DA-ergic synapses (Burkard and Bartholini, 1974). Many authors, based on available clinical and experimental data, suggest that the blockade of DA-ergic receptors at the level of the central

extrapyramidal synapses by antipsychotic drugs leads to a sequence of extrapyramidal disfunctions. The acute blockade of these receptors arouses the biosynthesis of DA in the presynaptic neurons and enchances the release of this transmitter in the synaptic clefts. This initial event is supposed to cause the «acute dystonia», a side-effect, occuring at the beginning of treatment with antipsychotics, usually within the first 4-5 days (Ayd, 1973, Di Mascio and Sovner, 1976, Creese and Snyder, 1978). However, the continuous inapropriate DA release causes exhaustion of the mechanisms involved in the synthesis, storage and release of DA and leads to a condition known as «functional denervation» of DA-ergic neurons. This DA-ergic deficiency, especially in the nigrostriatal bundle, is supposed to be the pathophysiological disorder responsible for the «drug-induced parkinsonism». This side-effect occurs 1-12 weeks after the beginning of treatment with antipsychotics. A more prolonged exposure to the antipsychotics, exceeding six months, may result in a persistent «buco-linguo-masticatory» and/or choreoathetoid hyperkinesia. This «dyskinesia» represents a syndrome opposite in many respects to the drug-induced parkinsonism and is referred to as «tardive dyskinesia» (Carlsson, 1974, Klawans, 1975, Rodnight, 1975, Sovner and Di Mascio, 1978).

To explain the pathogenesis of T. D. the assumption was made that the antipsychotics activate a prolonged blockade of DA-ergic receptors and, therefore, render these receptors more and more sensitive to DA in an attempt to overpass this blockade. Although a considerable number of reports support this DA «supersensitivity-hypothesis», however clinical observations suggest that anticholinergic (antimuscarinergic) drugs worsen or elicit latent symptoms of T. D. and point to the fact that antimuscarinergic activity of antipsychotics and/or other concomittantly used, i.e. antiparkinsonian drugs, play a certain role or are involved in the pathogenesis of this syndrome (Baldessarini and Tarsy, 1976, Simpson and Kline, 1976, Tarsy and Baldessarini, 1977, Gerlach, 1979). In spite of the above mentioned factors, theories have been formulated implicating that not only the above mentioned drugs, alone or in combinations, can account for T. D. but other predisposing factors may be included. The age and sex of the patient, the duration and nature of the mental illness, any previous brain damage, any given electroconvulsive or insulin-coma therapy, possible psychosurgical operations, etc., have all been considered as predisposing factors (Wertheimer, 1965,Christensen et al., 1970, Burt et al., 1976, Tignol et al., 1978).

MATERIAL AND METHODS

In the present study an attempt was made to investigate more closely the etiology and pathogenesis of T. D., from a clinical point of view.

The whole study is divided into three parts:

In the first part, a certain number of chronic psychotic patients was examined in order to investigate the role that age, sex, duration of mental ilness and the nature of psychosis (functional or organic) played as predisposing factors. One thousand hundred and fifty chronic psychotics, hospitalized in the two State Mental Hospitals of Northern Greece (Thessaloniki and Petra Olympou) and treated with antipsychotic, antianxiety and antiparkinsonian drugs within an age range from 2 to 25 years (mean 10.1 years), were observed. Patients suspected as showing any kind of dyskinesias were evaluated for T.D. by the Abnormal Involuntary Movement Scale (A.I.M.S.) of the Public Health Service (U.S.A.). One hundred and thirty patients (11.3%) of the population observed were suffering from the syndrome of T.D.

RESULTS

The main characters of the patients included in this part of work are shown in Table 1. The patients with T. D. (group A, in tab. 1) were compared with patients (group B) without T. D., in respect of the age, sex, duration of psychosis and the nature of underlying mental illness (i.e. functional or organic). Significant differences were found between the two groups in respect of the age (t-test, $p<0.001$), the sex (X^2-test, $p<0.001$) and the nature of the mental illness (X^2-test, $p<0.01$). These differences were significant when the patients were compared either with both sexes or with each sex separately. These findings suggest that the elderly people are more susceptible to T. D. and women are more frequently affected. Patients suffering from organic psychoses were less susceptible to T. D. as compared to patients suffering from functional psychoses. This unexpected finding was considered to be incorrect because the organic patients had been hospitalized for significant shorter time and, therefore, treated for shorter periods.

In the second part of the study, the attempt was made to investigate any eventual implication of the stated drugs as well as any given electroconvulsive and insulin-coma treatment in the etiology of T. D. For this purpose all drugs used by the patients were summed up and all electro-

convulsive and insulin-coma sessions given were counted. Because of the enormous brands of drugs, a unit per mg basis was formulated as measure for the various estimations. The mean daily dose for each of the drugs used were deviced as «the therapeutic unit» and all estimations were based on this basis. Mean daily doses were obtained as those given by various authorities on this subject.

TABLE 1.

General characters for the patients observed.

Age (in five years)	(A) Parients with T.D.			(B) Parients without T.D.			(C) All Parients observed		
	♂	♀	Total	♂	♀	Total	♂	♀	Total
17-21	0	1	1	26	6	32	26	7	33
22-26	0	1	1	49	19	68	49	20	69
27-31	3	0	3	53	24	77	56	24	80
32-36	4	1	5	67	40	107	71	41	112
37-41	3	5	8	75	49	124	78	54	132
42-46	12	5	17	80	55	135	92	60	152
47-51	10	15	25	76	61	137	86	76	162
52-56	5	8	13	70	45	115	75	53	128
57-61	3	15	18	41	41	82	44	56	100
62-66	8	18	26	37	26	63	45	44	89
67-71	3	8	11	18	9	27	21	17	38
72-76	0	1	1	8	13	21	8	14	22
77-81	0	1	1	4	3	7	4	4	8
82-86	0	0	0	2	1	3	2	1	3
Unknown	0	0	0	12	10	22	12	10	22
Total	51	79	130	618	402	1020	669	481	1150
Mean ($\bar{x}$)	49,57	55,68	53,28	43,75	46,74	44,92	44,27	47,01	45,32

The group of the patients with T.D. (i.e. group A) was compared with a selected group of patients (the sample-group D) free of any T.D. The patients of group D were of the same sex, age, and had the same diagnosis and duration of psychosis (one by one) as the patients of group A. The comparison was referred to: a) total quantity of the drugs used, measured in therapeutic units and summed up in total as well as in separate pharmacologically related groups, b) the duration of treatment, in days, and c) the mean daily dose used, in therapeutic units.

Table 2 includes all drugs used by the patients of the two groups compared. From these comparisons it was shown that there are consider-

TABLE 2.

Differences in mean quantities of drugs consummed, mean duration of treatment and mean daily doses used by the patients in group A (with T.D.) and in group D (sample).

Groups of the drugs used	Number of the: Patients		Mean Value of the: Quantities		Duration		Mean daily doses	
	Group A	Group D	Group A	Group D	Group A	Group D	Group A	Group D
1. Antipsychotic drugs:	129	127	3515,44	3190,02	3401,28	2971,30	1.034	1.074
a. Phenothiazines (total)	127	124	3078,02	2818,97	2202,76	1875,90	1.397	1.503
-dimethylaminpropylphenothiazines	119	117	2222,54	1980,23	1160,41	995,82	1.915	1.989
-alcoylpiperidylphenothiazines	63	67	905,06	1096,30	487,13	495,27	1.858	2.214
-propylpiperazinphenothiazines	100	92	1408,88	1323,32	1109,71	901,25	1.270	1.468
b. Butyrophenones	106	92	1274,83	1263,76	1313,98	1367,62	0.970	0.924
2. Antianxiety drugs:	40	29	352,15	319,66	244,35	244,69	1.441	1.306
3. Antiparkinsonian drugs:	121	110	1751,75	1575,96	2018,78	1778,87	0.868	0.886

able differences in all three parameters, i.e. mean quantities of drugs taken, mean duration of pharmaceutical treatment and mean daily doses used. These differences show that patients with T.D. had used, in the average ,larger quantities of antipsychotic, antianxiety and antiparkinsonian drugs and for longer periods but in lower daily doses. An exception from these general tendencies constitute the alcoyl-piperidyl derivatives of phenothiazines, a group of antipsychotics with the stronger antimuscarinergic and the less antidopaminergic action. It must be mentioned, however, that these differences are not significant (t-test, $p>0.05$). Also, differences in respect of electroconvulsive and insulin-coma therapy bteween the two groups of patients treated were not significant (t-test, $p>0.05$).

Although these findings implicate the above mentioned drugs in the pathogenesis of T.D., however, the differences between the two groups of patients are not significant and therefore implication is not certain.

In the third part of the study sixty six of the one hundred and thirty patients with T.D. were studied in a double-blind crossover study in order to investigate an eventual relationship between severity of T.D. and severity of drug-induced DA-ergic and cholinergic (Ach-ergic) blockade.

All patients included in this study were put in seven different drug regimes as is shown in table 3. Chloropromazine and holoperidol were

TABLE 3.

The seven therapeutic regimes for the double-blind crossover study.

Regime Nr.	antipsychotic drug	antiparkinsonian drug
1	as previously used	as previously used
2	chloropromazine	trihexyphenidyl-HCl
3	haloperidol	trihexyphenidyl-HCl
4	chloropromazine	Placebo as trihexyphenidyl-HCl
5	haloperidol	Placebo as trihexyphenidyl-HCl
6	placebo as chloropromazine	trihexyphenidyl-HCl
7	placebo as haloperidol	trihexyphenidyl-HCl

chosen because the former has a moderate (dose-dependent) DA-ergic and a considerable Ach-ergic antagonism, while the latter has a prominent DA-ergic and a negligible Ach-ergic antagonism. In addition, these two drugs were most used in the past by the patients studied and

also are the most used in clinical practice in our Mental Hospital.The same goes also for the antiparkinsonian drug triexyphenidyl hydrochloride. All patients were successively treated with all seven therapeutic regimes, with a double-blind crossover manner, and were kept for two weeks under each of these regimes. At the end of the second week an accurate reestimation of the symptoms of T.D. was made in each patient. Estimations of the severity of symptoms under these conditions took place by means of A.I.M. Scale. Changes in the clinical picture were found under all seven therapeutic regimes applied. The severity of symptoms, arranged in the order from better to worse had the following sequence: 5 for better, 3, 4, 1, 2, 6 and 7 for worse (see corresponding therapeutic regimes in table 3).

The changes occured in respect to the severity of symptoms were significant between patients under the therapeutic regime 5 and 3 on one hand (less severe) and 7 and 6 on the other hand (most severe). Under all other therapeutic regimes (4, 1 and 2) the changes manifested were not significant (F-test, Duncan and Tuckey criteria, $p<0.01$).

DISCUSSION

Since these findings suggest that a strong DA-ergic antagonist haloperidol (Burkard and Bartholini, 1974, Klawans, 1976, Rosenbaum, 1979) was the most effective drug to improve the symptoms of T.D.; the theory that these symptoms are due to a DA supersensitivity was confirmed. On the other hand the finding that the strong Ach-antagonist trihexyphenidyl hydrochloride makes symptoms worse, suggests that a reduced Ach-ergic activity may play a certain role in the etiology and pathogenesis of T.D. This view is further enforced by the observation that the stronger the Ach-antagonism, the worse the clinical symptoms and vice versa (Birket-Smith, 1974, Kuhar, 1978, Sulser and Robinson, 1978).

INTRODUCTION

The results of this work suggest that females and elderly people are more susceptible to T.D., when kept under longterm treatment with antipsychotic and antiparkinsonian drugs. The quantity of these drugs and the duration of treatment are in positive correlation with the occurence of T.D. These findings strongly support the theory of

DA supersensitivity and the reduced Ach-ergic activity as the main pathophysiological mechanisms implicated in T.D.

REFERENCES

Ayd, F. J. (1973): Neuroleptic - induced extrapyramidal reactions: incidence, manifestations and management. In: Ayd, F. J. (ed.): The future of pharmacotherapy: New Drug Delivery System. Int. Drug Ther. Newstletter, Baltimore, pp. 77-88.

Baldessarini, R. J. and *Tarsy, D.* (1976): Mechanisms underlying tardive dyskinesia. In: Yahr, M. D. (ed.): The Basal Ganglia. Raven Press, New York, pp. 433-446.

Baldessarini, R. J. and *Tarsy, D.* (1978): Tardive dyskinesia. In: Lipton, M. D., Di Mascio, A. and Killam, K. F. (eds): Psycopharmacology: A Generation of Progress. Raven Press, New York, pp. 993-1004.

Birket-Smith, E. (1974): Abnormal involuntary movements induced by anticholinergic therapy. Acta Neurol. Scand 50: 801-811.

Burkard, W. P. and *Bartholini, G.* (1974): Changes in activation of adenylate cyclase and of dopamine turnover in rat striatum during prolonged haloperidol treatment. Experientia 30: 685-686.

Burt, D. R., Creese, I., Pardo, J., Coyle, J. T. and *Snyder, S. H.* (1976): Dopamine receptor binding: Influences of age, chronic drugs and specific lesions. Neurosci. Abstr., 2 : 775.

Carlsson, A. (1974): Brain monoamines in basal ganglia disease. In: Yahr, M. D. (ed): Current Concepts in the Treatment of Parkinsonism. Raven Press. New York, pp. 133-140.

Carlsson, A. (1978): Mechanism of action of neuroleptic drugs. In: Lipton, M. A., Di Mascio, A. and Killam, K. F. (eds): Psychopharmacology: A Generation of Progress. Raven Press, New York, pp. 1057-1070.

Christensen, E., Moller, J. E. and *Faurbye, A.* (1970): Neuropathological investigation of 28 brains from patients with dyskinesia. Acta Psychiat., Scand. 46 : 14-23.

Creese, I. and *Snyder, S.* (1978): Behavioral and biochemical properties of the dopamine receptors. In: Lipton, M. A., Di Mascio, A. and Killam, K. F. (eds): Psychopharmacology: A Generation of Progress. Raven Press, New York, pp. 377-388.

Di Mascio, A. and *Sooner, R. D.* (1976): Neuroleptic - induced extrapyramidal side effects; A plan for rational treatment. Drug Therapy 6 : 99-103.

Gerlach, J. (1978): Pathophysiological aspects of reversible and irreversible tardive dyskinesia. Abstracts of 2nd World Congress of Biological Psychiatry. Barcelona, p. 92.

Gerlach, J. (1979): Tardive dyskinesia. Danish Medical Bulletin, 26, 5 : 209-245.

Klawans, H. L. (1975): Disorders of the extrapyramidal system. In: Cohen, M. M. (ed.): Biochemistry of Neural Disease. Harper and Row, New York, pp. 161-184.

Klawans, N. L. (1976): Therapeutic approaches to neuroleptic induced tardive dyskinesia. In: Yahr, M. D. (ed.): The Basal Ganglia. Raven Press, New York, pp. 447-457.

Kuhar, M. J. (1978): Central cholinergic pathways: Physiologic and pharmacologic aspects. In: Lipton, M. A., Di Mascio, A. and Killam, K. F. (eds): Psychopharmacology; A Generation of Progress. Raven Press, New York, pp. 199-203.

Rodnight, R. (1975): Cyclic AMP and protein phosphorylation in the central nervous system in relation to synaptic function. In: Berl, S., Clarke, D. D. and Schneider, D. (eds): Metabolic Compartmentation and Neurotransmission. Relation to Brain Structure and Function. Plenum Press, New York and London, pp. 205-228.

Rosenbaum, A. H. (1979): Pharmacotherapy for tardive dyskinesia. Psychiat. Ann. 9 : 205-210.

Simpson, G. M. and *Kline, N. S.* (1976): Tardive dyskinesia: Manifestations, incidence, etiology and treatment. In: Yahr, M. D. (ed.):)he Basal Ganglia. Raven Press, New York, pp. 427-432.

Sovner, R. and *Di Mascio, A.* (1978): Extrapyramidal syndromes and other neurological side effects of psychotropic drugs. In: Lipton, M. A., Di Mascio, A., Killam, K. F. (eds): Psychopharmacology: A Generation of Progress. Raven Press, New York, pp. 1021-1032.

Sulser, F. and *Robinson, S. E.* (1978): Clinical implications of pharmacological differences among antipsychotic drugs. In: Lipton, M. A., Di Mascio, A. and Killam K. F. (eds): Psychopharmacology; A Generation of Progress. Raven Press, New York, pp. 943-954.

Tarsy, D. and *Baldessarini, R. J.* (1977): The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia. Biol. Psychiatry 12 : 431-450.

Tignol, J., Bourgeois, M., Bioulac, B. et *Boueihl, P.* (1978): Dyskinesies tardives de neuroleptiques: discussion de leur etiologie sur des arguments epidémiologiques et neurobiologiques. Résumés à IIème Congrès Mondial de Psychiatrie Biologique. Barcelone, p. 94.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 183-191, 1982

Ἀπὸ τὴ 2η Ψυχιατρικὴ καὶ Νευρολογικὴ Κλινικὴ
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Ι. Λογοθέτης

ΤΟ ΟΨΙΜΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΕΞΩΠΥΡΑΜΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (TARDIVE DYSKINESIA)

Ὑπὸ
ΑΝΔΡΕΑ Ι. ΠΑΡΑΣΧΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ἡ ἔρευνα αὐτὴ ἀποσκοπεῖ στὴν καλύτερη κατανόηση τῆς παθογενέσεως τοῦ ὀψίμου φαρμακευτικοῦ ἐξωπυραμιδικοῦ συνδρόμου, σὲ ψυχωτικοὺς ἀσθενεῖς ποὺ ἔχουν ὑποβληθεῖ σὲ μακροχρόνια ἀντιψυχωτικὴ καὶ ἀντιπαρκινσονικὴ θεραπεία. Ἐξετάσθηκαν 130 ἀσθενεῖς ποὺ ἔπασχαν ἀπὸ τὸ σύνδρομο αὐτὸ καὶ διαπιστώθηκε ὅτι οἱ γυναῖκες καὶ τὰ ἡλικιωμένα ἄτομα γενικὰ εἶναι περισσότερο εὐαίσθητα στὸ σύνδρομο τοῦτο καὶ ὅτι ἡ ποσότητα τοῦ φαρμάκου καὶ ἡ διάρκεια τῆς θεραπείας βρίσκονται σὲ θετικὴ σχέση μὲ τὸ ἀναπτυσσόμενο σύνδρομο. Τὰ εὑρήματα αὐτὰ ἐνισχύουν τὴ θεωρία ὅτι ὑπερευαισθησία στὴν ντοπαμίνη καὶ μειωμένη δραστικότητα συνιστοῦν τὸν κύριο παθολογοανατομικὸ παράγοντα γιὰ τὴν ἀνάπτυξη τοῦ ὀψίμου ἐξωπυραμιδικοῦ συνδρόμου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τὸ ὄψιμο φαρμακευτικὸ ἐξωπυραμιδικὸ σύνδρομο ἢ ὄψιμη δυσκινησία (tardive dyskinesia) ἀποτελεῖ ἀνεπιθύμητη ἐνέργεια τῆς μακροχρόνιας θεραπευτικῆς ἀγωγῆς μὲ ἀντιψυχωτικὰ (νευροληπτικὰ) φάρμακα. Χαρακτηρίζεται ἀπὸ αὐτόματες στοματογλωσσοπροσωπικὲς ὑπερκινησίες, ὑπερκινησίες χορειακοῦ, ἀθετωσικοῦ καὶ βαλλιστικοῦ τύπου τῶν ἄκρων καὶ γυροειδεῖς ὑπερκινησίες τοῦ κορμοῦ, τῶν ὤμων καὶ τῆς λεκάνης. Τὰ συμπτώματα ἐπιδεινώνονται ἢ καὶ ἐκδηλώνονται γιὰ πρώτη φορά, ὅταν διακόπτεται ἢ ἐλαττώνεται ἀπότομα ἡ δόση τῶν ἀντιψυχωτικῶν φαρμάκων, ὕστερα ἀπὸ μακροχρόνια χορήγηση (Baldessarini καὶ Tarsy 1978. Gerlach, 1979).

Οἱ παθοφυσιολογικοὶ μηχανισμοὶ τοῦ συνδρόμου δὲν ἔχουν διαλευκανθεῖ.

Τὰ ἀντιψυχωτικὰ φάρμακα ἀποκλείουν τοὺς ὑποδοχεῖς τῆς ντοπαμίνης (DA) στὸ κεντρικὸ νευρικὸ σύστημα ἀναστέλλοντας τὴν ἀδενυλικὴ κυκλάση. Τὸ ἔνζυμο, αὐτὸ τῆς συναπτικῆς μεμβράνης ἐνεργοποιεῖ τοὺς μηχανισμοὺς μεταβιβάσεως καὶ ἀξιοποιήσεως τῶν νευρωνικῶν διεγέρσεων ποὺ διακινοῦνται μὲ τὰ DA-εργικὰ νευρωνικὰ συστήματα (Burkard καὶ Bartholini, 1974).

Πειραματικὲς καὶ κλινικὲς παρατηρήσεις συνηγοροῦν μὲ τὴ θεωρητικὴ ἄποψη ὅτι ὁ μακροχρόνιος ἀποκλεισμὸς τῶν ὑποδοχέων, σὲ περιπτώσεις μακροχρόνιας ἀντιψυχωτικῆς φαρμακοθεραπείας, «ἐξαναγκάζει» τοὺς DA-εργικοὺς ὑποδοχεῖς σὲ προσαρμογὲς βιολογικῆς σκοπιμότητας. Τὴν πρώτη ἑβδομάδα τῆς χορηγήσεως τῶν ἀντιψυχωτικῶν φαρμάκων ὁ ἀποκλεισμὸς τῶν DA-εργικῶν ὑποδοχέων κινητοποιεῖ τὸν προσυναπτικὸ νευρώνα σὲ ἐκκένωση τῆς ἀποθηκευμένης στὰ συναπτικὰ κοκκία DA καὶ σὲ αὔξηση τῆς συνθέσεώς της. Ἡ αὐξημένη παρουσία τῆς DA στὶς ἀντίστοιχες συνάψεις ἐνοχοποιεῖται γιὰ τὶς κλινικὲς ἐκδηλώσεις τῆς ὀξείας δυστονίας, τῆς ἀνεπιθύμητης ἐνέργειας τῶν ἀντιψυχωτικῶν, στὶς πρῶτες 4-5 ἡμέρες ἀπὸ τὴν ἐφαρμογή τους (Ayd, 1973. Di Mascio καὶ Sonvner, 1976. Creese καὶ Snyder, 1978). Ἡ κατάσταση αὐτὴ πολὺ σύντομα, ἀπὸ τὴν πρώτη ἀκόμα ἑβδομάδα, ἢ ἀργότερα, μέχρι καὶ τὴ 12η ἑβδομάδα ἀπὸ τὴν ἔναρξη τῆς χορήγησης τῶν ἀντιψυχωτικῶν, ὁδηγεῖ τοὺς DA εργικοὺς νευρῶνες σὲ λειτουργικὴ ἀνεπάρκεια ἀπὸ ἐξάντληση τῶν μηχανισμῶν συνθέσεως, ἐναποθηκεύσεως καὶ ἀπελευθερώσεως τῆς DA (Carlsson, 1974). Ἡ λειτουργικὴ αὐτὴ «ἀπονεύρωση» τῶν DA εργικῶν νευρώνων, ἰδιαίτερα αὐτῶν τῆς μελαινοραβδωτῆς δέσμης, θεωρεῖται ὑπεύθυνη γιὰ τὶς κλινικὲς ἐκδηλώσεις τοῦ φαρμακευτικοῦ παρκινσονισμοῦ. Ἂν ἡ κατάσταση αὐτὴ παραταθεῖ καὶ ἡ διάρκεια τῆς χορήγησης τῶν ἀντιψυχωτικῶν ξεπεράσει τοὺς ἕξι μῆνες (μερικοὶ συγγραφεῖς περιορίζουν ἀκόμα περισσότερο αὐτὸ τὸ χρόνο), τότε ὑπάρχει ἡ πιθανότητα γιὰ τὴν ἐγκατάσταση συμπτωμάτων ὄψιμου φαρμακευτικοῦ ἐξωπυραμιδικοῦ συνδρόμου (Klawans, 1975. Rodnight, 1975. Sovner καὶ Di Mascio 1978).

Γιὰ νὰ ἐξηγηθεῖ ἡ παθογένεση τοῦ ὄψιμου φαρμακευτικοῦ ἐξωπυραμιδικοῦ συνδρόμου, διατυπώθηκε ἡ θεωρία ὅτι ὁ μετασυναπτικὸς νευρώνας, κινητοποιημένος ἀπὸ τὴν ἀποστέρηση DA εργικῶν ὥσεων, ἐνεργοποιεῖ βιολογικοὺς μηχανισμοὺς ποὺ αὐξάνουν τὴν εὐαισθησία του στὴ DA, εἴτε δημιουργώντας περισσότερους DA-εργικοὺς ὑποδοχεῖς, εἴτε αὐξάνοντας τὴν εὐαισθησία τους. Παρόλο ποὺ πολλὲς παρατηρήσεις, κλινικὲς καὶ πειραματικές, ἐνισχύουν αὐτὴ τὴ θεωρία τῆς DA-εργικῆς ὑπερευαισθητοποιήσεως, ὑπάρχουν πολλὲς ἐνδείξεις συνενοχῆς καὶ ἄλλων παραγόντων. Ἀντιχολινεργικοί, ἀντιμουσκαρινεργικοὶ παράγοντες, ὅπως τὰ ἀντιπαρκινσονικά, αὐξάνουν τὰ συμπτώματα τοῦ συνδρόμου ἢ καὶ τὰ ἐκλύουν ὅταν δὲν εἶναι ἔκδηλα. Αὐτὴ ἡ παρατήρηση ὁδήγησε στὴ σκέψη ὅτι ἡ ἀντιμουσκαρινικὴ δράση τῶν ἀντιψυχωτικῶν ἢ καὶ τῶν ἀντιπαρκινσονικῶν φαρμάκων ποὺ χορηγοῦνται ταυτόχρονα στὰ θεραπευτικὰ

σχήματα μακροχρόνιας ἀντιψυχωτικῆς ἀγωγῆς, συμμετέχουν ἴσως στὴν ἐγκατάσταση καὶ τὴν ἐκδήλωση τῶν συμπτωμάτων τοῦ συνδρόμου. (Baldessarini καὶ Tarsy, 1976. Simpson καὶ Kline, 1976. Tarsy καὶ Baldessarini, 1977. Gerlach, 1979).

Πέρα ὅμως ἀπὸ τὴν ἐνοχὴ τῶν φαρμάκων καὶ τὶς παθοφυσιολογικὲς συνθῆκες ποὺ αὐτὰ δημιουργοῦν γιὰ τὴν ἐκδήλωση τοῦ συνδρόμου, φαίνεται ὅτι παίζουν ρόλο καὶ ἄλλοι παράγοντες, ἐνδεχόμενα ὡς προδιαθετικοί. Ἀπὸ αὐτοὺς ἔχουν ἀναφερθεῖ τὸ φύλο, ἡ ἡλικία, ἡ διάρκεια τῆς ψύχωσης, ἡ συνύπαρξη ὀργανικῆς ἐγκεφαλικῆς βλάβης καὶ ἡ προηγούμενη ἐφαρμογὴ ἠλεκτροσπασμοθεραπείας, ἰνσουλινοθεραπείας καὶ προμετωπιαίας λοβοτομῆς (Christensen et al, 1970. Burt et al, 1976. Tignol et al, 1978).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μὲ τὴν ἐργασία αὐτὴ ἐπιχειρεῖται:

α) Ἡ ἐκτίμηση τοῦ μεγέθους τοῦ προβλήματος στὸ χῶρο τοῦ ἑλληνικοῦ ψυχιατρικοῦ νοσοκομείου.

β) Οἱ σχέσεις τοῦ φύλου, τῆς ἡλικίας, τῆς ὀργανικότητας τῆς ψυχικῆς νόσου, τῆς διάρκειας τῆς νοσηλείας καὶ τῆς προηγούμενης ἠλεκτροσπασμοθεραπείας μὲ τὴν ἐγκατάσταση τοῦ συνδρόμου.

γ) Ἡ πιθανὴ σχέση τοῦ συνδρόμου μὲ τὰ ἀντιψυχωτικὰ καὶ τὰ ἀντιπαρκιλσονικὰ φάρμακα ἀπὸ τὴν ἄποψη τῆς ὁλικῆς ποσότητας καὶ τῆς διάρκειας τῆς χορηγήσεώς τους, καὶ

δ) Ἡ πιθανὴ σχέση τοῦ συνδρόμου μὲ τὸ βαθμὸ τῆς ἀντιντοπαμινεργικῆς καὶ ἀντιμουσκαρινεργικῆς ἰσχύος τῶν φαρμάκων.

Ὁ πληθυσμὸς τῶν ἀσθενῶν καὶ ἡ μεθοδολογία στὴν ἐργασία

Γιὰ τὴν ἐκτίμηση τοῦ μεγέθους τοῦ προβλήματος ἐξετάστηκε ὁ πληθυσμὸς τῶν νοσηλευομένων στὰ δύο ψυχιατρικὰ νοσοκομεῖα, τῆς Θεσσαλονίκης καὶ τῆς Ἱερᾶς Μονῆς τῆς Πέτρας Ὀλύμπου. Ἡ σύνθεση αὐτοῦ τοῦ πληθυσμοῦ κατὰ φύλο καὶ ἡλικίες φαίνεται στὸν πίνακα 1. Γιὰ τὴ διάγνωση τοῦ ὄψιμου φαρμακευτικοῦ ἐξωπυραμιδικοῦ συνδρόμου χρησιμοποιήθηκε ἡ A.I.M.S. (Abnormal Involuntary Movements Scale).

Ἡ ἀναζήτηση σχέσεων τοῦ συνδρόμου μὲ τὸ φύλο, τὴν ἡλικία, τὴν ὀργανικότητα τῆς ψυχικῆς νόσου, τὴ διάρκεια τῆς νοσηλείας καὶ τὴν ἐφαρμογὴ ἠλεκτροσπασμοθεραπείας ἔγινε ἀνάμεσα σὲ δύο ὁμάδες. Ἔγιναν, δηλαδή, συγκριτικὲς ζευγαρωτὲς παρατηρήσεις ἀνάμεσα στὴν ὁμάδα τῶν ἀσθενῶν μὲ ὄψιμο φαρμακευτικὸ ἐξωπυραμιδικὸ σύνδρομο (ὁμάδα «Α») καὶ στὴν ὁμάδα ὅλων τῶν ὑπολοίπων ἀσθενῶν χωρὶς τὸ σύνδρομο (ὁμάδα «Β»). Γιὰ τὴ στατι-

στική ἀξιολόγηση τῶν διαφορῶν χρησιμοποιήθηκε τὸ κριτήριο t γιὰ κατανομὴ Student, στὶς περιπτώσεις σύγκρισης ποσοτικῶν χαρακτήρων (ἡλικία, διάρκεια νοσηλείας, συνεδρίες προηγούμενης ἠλεκτροσπασμοθεραπείας) καὶ τὸ κριτήριο x^2 γιὰ τὴν ἀξιολόγηση ποιοτικῶν χαρακτήρων (φύλο, ὀργανικότητα ψυχικῆς νόσου).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Γενικὰ χαρακτηριστικὰ τοῦ πληθυσμοῦ τῆς μελέτης.

Ἡλικία (σὲ πενταετίες)	(Α) Ἀσθενεῖς μὲ Ο.Φ.Ε.Σ.			(Β) Ἀσθενεῖς χωρὶς Ο.Φ.Ε.Σ.			(Γ) Σύνολο ἀσθενῶν		
	♂	♀	Σύνολο	♂	♀	Σύνολο	♂	♀	Σύνολο
17-21	0	1	1	26	6	32	26	7	33
22-26	0	1	1	49	19	68	49	20	69
27-31	3	0	3	53	24	77	56	24	80
32-36	4	1	5	67	40	107	71	41	112
37-41	3	5	8	75	49	124	78	54	132
42-46	12	5	17	80	55	135	92	60	152
47-51	10	15	25	76	61	137	86	76	162
52-56	5	8	13	70	45	115	75	53	128
57-61	3	15	18	41	41	82	44	56	100
62-66	8	18	26	37	26	63	45	44	89
67-71	3	8	11	18	9	27	21	17	38
72-76	0	1	1	8	13	21	8	14	22
77-81	0	1	1	4	3	7	4	4	8
82-86	0	0	0	2	1	3	2	1	3
Ἄγνωστη	0	0	0	12	10	22	12	10	22
Σύνολο	51	79	130	618	402	1020	669	481	1150
Μέση τιμὴ ($\bar{x}$)	49,57	55,68	53,28	43,75	46,74	44,92	44,27	47,01	45,32

Γιὰ τὴν ἐκτίμηση τῶν σχέσεων τοῦ συνδρόμου μὲ τὴν ὁλικὴ ποσότητα τῶν ἀντιψυχωτικῶν καὶ τῶν ἀντιπαρκισνσονικῶν φαρμάκων ποὺ εἶχε χορηγηθεῖ στοὺς ἀσθενεῖς καθὼς καὶ γιὰ τὴ διάρκεια χορηγήσεως καὶ τὸ ὕψος τῆς μέσης ἡμερήσιας δόσης τους, οἱ συγκρίσεις ἔγιναν ἀνάμεσα στοὺς ἀσθενεῖς μὲ τὸ σύνδρομο καὶ σὲ μιὰ ὁμάδα ἐπιλεγμένου δείγματος ἀσθενῶν χωρὶς τὸ σύνδρομο (ὁμάδα «Δ») (Πίνακας 2). Τὸ δεῖγμα ἐπιλέχτηκε ἔτσι, ὥστε κάθε ἀσθενὴς του νὰ ἀντιστοιχεῖ σὲ ἕναν ἀσθενὴ μὲ τὸ σύνδρομο. Αὐτὴ ἡ ἀντιστοιχία ἀνταποκρίνεται σὲ ἴδιο φύλο, ἴδια ἡλικία, ἴδια διάρκεια νοσηλείας καὶ ἴδια ψυχικὴ νόσο. Ὅλα τὰ φάρμακα μετρήθηκαν μὲ βάση τὴ θεραπευτικὴ μονάδα ἀντιστοιχίας ἀναμεταξύ τους καὶ χωρίστηκαν σὲ ὁμάδες καὶ ὑποομάδες συγγενῶν φαρμακολογικὰ οὐσιῶν (φαινοθειαζίνες, διμεθυλαμινοφαινοθειαζίνες, πιπεριδινοφαινο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Διαφορὲς στὶς μέσες τιμὲς τῆς ποσότητας τῶν φαρμάκων, τῆς διάρκειας τῆς λήψεώς τους καὶ τῆς μέσης ἡμερήσιας δόσης τους ποὺ χορηγήθηκαν στοὺς ἀσθενεῖς τῶν ὁμάδων Α (μὲ Ο.Φ.Ε.Σ.) καὶ Δ (ἐπιλεγμένου δείγματος).

Ὁμάδες φαρμάκων	Ἀριθμὸς ἀσθενῶν		Μέση τιμή: Ποσότητας		Διάρκειας		Μέσης ἡμερ. δόσης	
	Ὁμάδα Α	Ὁμάδα Δ	Ὁμάδα Α	Ὁμάδα Δ	Ὁμάδα Α	Ὁμάδα Δ	Ὁμάδα Α	Ὁμάδα Δ
1. Ἀντιψυχωτικὰ φάρμακα	129	127	3515,44	3190,02	3401,28	2971,30	1.024	1.074
α. Φαινοθειαζίνες (σύνολο)	127	124	3078,02	2818,97	2202,76	1875,90	1.397	1.503
-διμεθυλαμινοπροπυλοφαινοθειαζίνες	119	117	2222,54	1980,23	1160,41	995,82	1.915	1.989
-ἀλκυλοπιπεριδυλοφαινοθειαζίνες	63	67	905,06	1096,30	487,13	495,27	1.858	2.214
-προπυλοπιπεραζινοφαινοθειαζίνες	100	92	1408,88	1323,32	1109,71	901,25	1.270	1.468
β. Βουτυροφαινόνες	106	92	1274,83	1263,76	1313,98	1367,62	0.970	0.924
2. Ἀντιαγχώδη φάρμακα	40	29	352,15	319,66	244,35	244,69	1.441	1.306
3. Ἀντιπαρκινσονικὰ φάρμακα	121	110	1751,75	1575,96	2018,78	1778,87	0.868	0.886

θειαζίνες, πιπεραζινοφαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες, ἀντιαγχώδη καὶ ἀντιπαρκινσονικά). Ἡ στατιστικὴ ἀξιολόγηση τῶν διαφορῶν ἔγινε μὲ τὸ κριτήριο t γιὰ κατανομὴ Student.

Ἡ ἐκτίμηση σχέσεων τοῦ συνδρόμου μὲ τὸ βαθμὸ τῆς ἀντιντοπαμινεργικῆς καὶ τῆς ἀντιμουσκαρινικῆς δράσεως τῶν φαρμάκων ἔγινε μὲ διπλή, τυφλή, διασταυρωμένη δοκιμασία κατὰ τὴν ὁποία ἐκτιμήθηκαν οἱ μεταβολὲς τῶν συμπτωμάτων τοῦ συνδρόμου κάτω ἀπὸ συνθῆκες ἐφτὰ διαφορετικῶν θεραπευτικῶν σχημάτων (πίνακας 3). Στὸ μέρος αὐτὸ τῆς μελέτης πῆραν μέρος 66 ἀσθενεῖς μὲ ὄψιμο φαρμακευτικὸ ἐξωπυραμιδικὸ σύνδρομο. Ἡ στατιστικὴ ἀξιολόγηση τῶν διαφοροποιήσεων τῶν συμπτωμάτων κάτω ἀπὸ τὰ θεραπευτικὰ σχήματα τοῦ πίνακα 3 ἔγινε μὲ διαγράμματα συσχετίσεων (δείκτης Person) καὶ μὲ τὸ κριτήριο F ἐνισχυμένο κατὰ Duncan καὶ Tukey.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

Τὰ ἑπτὰ θεραπευτικὰ σχήματα τῆς διπλῆς τυφλῆς διαστευρωμένης μελέτης.

Ἀριθμ. σχήματος	ἀντιψυχωτικὰ φάρμακα	ἀντιπαρκινσονικὰ φάρμακα
1	τὸ προηγούμενο σχῆμα	τὸ προηγούμενο σχῆμα
2	χλωροπρομαζίνη	ὑδροχλωρ. τριεξυφαινιδύλη
3	ἁλοπεριδόλη	ὑδροχλωρ. τριεξυφαινιδύλη
4	χλωροπρομαζίνη	placebo ὡς ὑδρ. τριεξυφαινιδύλη
5	ἁλοπεριδόλη	placebo ὡς ὑδρ. τριεξυφαινιδύλη
6	placebo ὡς χλωροπρομαζίνη	ὑδροχλωρικὴ τριεξυφαινιδύλη
7	placebo ὡς ἁλοπεριδόλη	ὑδροχλωρικὴ τριεξυφαινιδύλη

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ἐξετάσθηκαν συνολικὰ 1150 χρόνιοι ψυχωτικοὶ ἀσθενεῖς, νοσηλευόμενοι στὰ δύο ψυχιατρικὰ νοσοκομεῖα (πίνακας 1), καὶ βρέθηκαν 130 μὲ ἐκδηλώσεις ὄψιμου φαρμακευτικοῦ ἐξωπυραμιδικοῦ συνδρόμου, δηλαδὴ ποσοστὸ 11.3%.

Ἡ κατανομὴ τῶν ἀσθενῶν κατὰ φύλο ἀνάμεσα στὶς δύο ὁμάδες. «Α» καὶ «Β» παρουσιάζει βασικὲς διαφορές. Ἡ δοκιμασία ὁμοιογένειας συζευγμένων παρατηρήσεων μὲ τὸ κριτήριο x^2 ἀνάμεσα στὶς ὁμάδες «Α»-«Β» ἔδειξε ὅτι ἡ συμμετοχὴ τῶν γυναικῶν στὴν ὁμάδα «Α» εἶναι μεγαλύτερη καὶ ὅτι ἡ διαφορὰ αὐτὴ εἶναι στατιστικὰ σημαντικὴ μὲ πιθανότητα σφάλματος $p < 0.001$.

Ἡ κατανομὴ τῶν ἀσθενῶν κατὰ ἡλικίες, ὁμαδοποιημένες σὲ πενταετίες, παρουσιάζει σημαντικὲς διαφορὲς ἀνάμεσα στὶς δύο ὁμάδες. Ἡ ὁμάδα «Α» παρουσιάζει μεγαλύτερη μέση ἡλικία σὲ σύγκριση μὲ τὴν ὁμάδα «Β». Ἡ δοκιμασία ὁμοιογένειας συζευγμένων παρατηρήσεων μὲ τὸ κριτήριο t καὶ γιὰ κατανομὴ Student, ἔδειξε ὅτι οἱ διαφορὲς εἶναι στατιστικὰ σημαντικὲς μὲ

πιθανότητα σφάλματος $p < 0.001$. Αὐτὲς οἱ διαφορὲς ἰσχύουν γιὰ τὰ δύο φύλα μαζὶ καθὼς καὶ γιὰ κάθε φύλο χωριστά.

Ἡ διερεύνηση ἀνάμεσα στὴ σύνθεση τῶν δύο ὁμάδων σὲ ἀναφορὰ μὲ τὴν κατανομὴ ὀργανικῶν καὶ λειτουργικῶν ψυχώσεων, ἔδειξε ὅτι οἱ ἀσθενεῖς μὲ λειτουργικὲς ψυχώσεις προσβάλλονται σὲ μεγαλύτερη ἀναλογία ἀπὸ τὸ ὄψιμο φαρμακευτικὸ ἐξωπυραμιδικὸ σύνδρομο. Ἡ στατιστικὴ ἀξιολόγηση τῶν διαφορῶν γιὰ τὰ δύο φύλα καὶ γιὰ κάθε φύλο χωριστὰ μὲ τὸ κριτήριο x^2 ἔδωσε σημαντικὲς αὐτὲς τὶς διαφορὲς μὲ πιθανότητα σφάλματος $p < 0.01$-0.05. Πρέπει νὰ τονίσουμε ἐδῶ ὅτι οἱ ἀσθενεῖς μὲ ὀργανικὲς ψυχώσεις εἶχαν πολὺ μικρότερη διάρκεια νοσηλείας καὶ πολὺ μικρότερες δόσεις ἀντιψυχωτικῶν φαρμάκων, γι' αὐτὸ τὸ εὕρημα ποὺ ἀναφέρουμε ἐδῶ δὲν τὸ θεωροῦμε τεκμηριωμένο.

Ἡ διάρκεια τῆς νοσηλείας βρέθηκε σημαντικὰ μεγαλύτερη στοὺς ἀσθενεῖς μὲ τὸ ὄψιμο φαρμακευτικὸ ἐξωπυραμιδικὸ σύνδρομο σὲ σύγκριση μὲ τοὺς ὑπόλοιπους ἀσθενεῖς χωρὶς τὸ σύνδρομο. Ἡ δοκιμασία ὁμοιογένειας συζευγμένων παρατηρήσεων μὲ τὸ κριτήριο t γιὰ κατανομὴ Student, ἔδειξε ὅτι οἱ διαφορὲς εἶναι στατιστικὰ σημαντικὲς μὲ πιθανότητα σφάλματος $p < 0.001$.

Ἀκόμη, βρέθηκε ὅτι οἱ ἀσθενεῖς μὲ τὸ σύνδρομο εἶχαν ὑποβληθεῖ σὲ λιγότερες συνεδρίες ἠλεκτροσπασμοθεραπείας κατὰ μέσο ὅρο συγκριτικὰ μὲ τοὺς ἀσθενεῖς χωρὶς τὸ σύνδρομο, ἀλλὰ ἡ διαφορὰ δὲν εἶναι στατιστικὰ σημαντικὴ ($p < 0.05$).

Ὅπως φαίνεται στὸν πίνακα 2 οἱ ἀσθενεῖς μὲ ὄψιμο φαρμακευτικὸ ἐξωπυραμιδικὸ σύνδρομο ἔχουν λάβει μεγαλύτερη μέση ὁλικὴ ποσότητα ἀντιψυχωτικῶν, ἀντιαγχωτικῶν καὶ ἀντιπαρκινσονικῶν φαρμάκων σὲ σύγκριση μὲ τοὺς ἀσθενεῖς τοῦ ἐπιλεγμένου δείγματος. Τὸ ἴδιο ἰσχύει καὶ γιὰ τὴ μέση ὁλικὴ διάρκεια τῆς λήψης τῶν φαρμάκων, ἐνῶ σὲ ὅτι ἀφορᾶ τὴ μέση ἡμερήσια δόση συμβαίνει τὸ ἀντίθετο. Ἐξαίρεση ἀποτελοῦν τὰ ἀντιψυχωτικὰ φαινοθειαζινικὰ παράγωγα τῆς πιπεριδίνης ὅπου οἱ σχέσεις αὐτὲς εἶναι ἀντίστροφες. Πάντως, ὅλες αὐτὲς οἱ διαφορὲς στὴ δοκιμασία συζευγμένων παρατηρήσεων μὲ τὸ κριτήριο t γιὰ κατανομὴ Student δὲν βρέθηκαν στατιστικὰ σημαντικές, ἀφοῦ ἡ πιθανότητα σφάλματος εἶναι ὑψηλὴ ($p > 0.05$).

Ἡ ἀναζήτηση σχέσεων τοῦ συνδρόμου μὲ τὴν ἀντιντοπαμινεργικὴ ἢ τὴν ἀντιμουσκαρινεργικὴ δράση τῶν φαρμάκων ἔδειξε γιὰ τὰ σχήματα ποὺ δοκιμάστηκαν, (πίνακας 3), ὅτι ὅσο ἡ ἀντιντοπαμινεργικὴ δράση εἶναι ἰσχυρότερη καὶ ἡ ἀντιμουσκαρινεργικὴ εἶναι ἀσθενέστερη σὲ ἕνα θεραπευτικὸ σχῆμα, τόσο ἡ βελτίωση τῶν συμπτωμάτων τοῦ συνδρόμου εἶναι βραχυπρόθεσμα μεγαλύτερη καὶ ἀντίστροφα. Οἱ διαφορὲς ποὺ ἀξιολογήθηκαν μὲ τὸ κριτήριο F κατὰ Dunkcan καὶ Tukey βρέθηκαν στατιστικὰ σημαντικὲς γιὰ τὰ διαμετρικὰ ἀκραῖα σχήματα καὶ λιγότερο σημαντικὲς γιὰ τὰ συγγενικὰ θεραπευτικὰ σχήματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τὰ εὑρήματα ἀναφορικὰ μὲ τὸ μέγεθος τοῦ προβλήματος στὸ χῶρο τοῦ ψυχιατρικοῦ νοσοκομείου, δείχνουν ὅτι ἕνα ποσοστὸ 11,3% τῶν χρονίων ψυχωτικῶν ἀσθενῶν ποὺ ὑποβάλλονται σὲ μακροχρόνια θεραπεία μὲ ἀντιψυχωτικὰ φάρμακα παρουσιάζουν ὄψιμο φαρμακευτικὸ ἐξωπυραμιδικὸ σύνδρομο. Σὲ 26 δημοσιευμένες ἐργασίες ποὺ μελετήσαμε καὶ ποὺ περιλαμβάνουν τὴν ἐξέταση 31.222 ἀσθενῶν, βρέθηκαν 1907 μὲ τὸ σύνδρομο (ποσοστὸ 6.11%). Ὑπάρχουν, ὅμως, στὶς ἐπιμέρους αὐτὲς ἐργασίες διαφορὲς στὰ ποσοστὰ ποὺ κυμαίνονται ἀπὸ 0.5% ὡς 41.3%. Πρόκειται ἀσφαλῶς γιὰ διαφορὲς στὴ μεθοδολογία τῆς ἐξετάσεως, στὰ διαγνωστικὰ κριτήρια καὶ στὴ σύνθεση τοῦ πληθυσμοῦ τῶν ἀσθενῶν (Ayd, 1973. Baldessarini καὶ Tarsy, 1978. Gerlach, 1979). Εἶναι ἐνδιαφέρον ὅτι ὁ Φράγκος (1979) σὲ 400 ἀσθενεῖς τοῦ Ψυχιατρικοῦ Νοσοκομείου Ἀθηνῶν βρῆκε ποσοστὸ 12% ποὺ εἶναι σχεδὸν ἴδιο μὲ τὸ δικό μας.

Τὸ φύλο καὶ ἡ ἡλικία σύμφωνα μὲ τὰ εὑρήματά μας καὶ τὰ εὑρήματα ἄλλων ἐρευνητῶν (Simpson καὶ Kline, 1976. Rosenbaum, 1979) προδιαθέτουν στὸ σύνδρομο, καθὼς διαπιστώνεται ὅτι οἱ γυναῖκες καὶ οἱ μεγαλύτερες ἡλικίες προσβάλλονται συχνότερα. Ἡ μεγαλύτερη συμμετοχὴ τοῦ γυναικείου πληθυσμοῦ ὑποδηλώνει ἴσως διαφοροποίηση τῶν DA εργικῶν μηχανισμῶν στὰ δύο φύλα καὶ ἡ μεγαλύτερη συμμετοχὴ τῶν ἡλικιωμένων τὴ δυσκολότερη βιολογικὴ προσαρμογὴ τῶν συστημάτων αὐτῶν στὶς συνθῆκες τῆς χρόνιας φαρμακευτικῆς ἐπιδράσεως (Gerlach, 1978).

Ἡ ὀργανικότητα τῆς ψυχικῆς νόσου καὶ ἡ προηγούμενη ἐφαρμογὴ τῆς ἠλεκτροσπασμοθεραπείας δὲ φαίνεται, σύμφωνα μὲ τὰ εὑρήματά μας, νὰ προδιαθέτουν στὴν ἐκδήλωση τοῦ συνδρόμου, ὅπως ὑποστηρίζουν ἄλλοι συγγραφεῖς (Sovner καὶ Di Mascio, 1978).

Ἡ διάρκεια τῆς νοσηλείας βρέθηκε σὲ θετική, στατιστικὰ σημαντικὴ συσχέτιση μὲ τὴν ἐκδήλωση τοῦ συνδρόμου, ἀλλὰ εἶναι δύσκολο νὰ διαχωριστεῖ ἡ σχέση αὐτὴ ἀπὸ τὴ διάρκεια τῆς ἐπιδράσεως τῶν φαρμάκων μιὰ καὶ αὐτοὶ οἱ δύο παράγοντες συμπορεύονται.

Ἡ εὐθύνη τῶν ἀντιψυχωτικῶν, τῶν ἀντιαγχωτικῶν καὶ τῶν ἀντιπαρκινσονικῶν φαρμάκων, σύμφωνα μὲ τὰ εὑρήματά μας εἶναι ἐμφανής, ἀλλὰ ὄχι στατιστικὰ τεκμηριωμένη. Οἱ ἀσθενεῖς μὲ τὸ σύνδρομο χρησιμοποίησαν μεγαλύτερες ποσότητες ἀντιψυχωτικῶν, ἀντιαγχωτικῶν καὶ ἀντιπαρκινσονικῶν φαρμάκων, σὲ σύγκριση μὲ τὸ ἐπιλεγμένο δεῖγμα. Εἶναι ἐνδιαφέρον ὅτι οἱ ἀσθενεῖς τοῦ δείγματος εἶχαν χρησιμοποιήσει μεγαλύτερες ποσότητες πιπεριδινικῶν παραγώγων τῆς φαινοθειαζίνης καὶ γιὰ μεγαλύτερο χρόνο. Καθὼς τὰ παράγωγα αὐτὰ ἔχουν ἀσθενέστερη, σὲ σύγκριση μὲ τὰ ἄλλα ἀντιψυχωτικά, ἀντιντοπαμινεργικὴ δράση καὶ ἰσχυρότερη ἀντιμουσκαρινεργικὴ (Creese καὶ

Snyder, 1978) ἡ παρατήρησή μας δίνει τὴν ἔνδειξη ὅτι τὰ φάρμακα αὐτὰ ἴσως ἔχουν λιγότερους κινδύνους γιὰ τὴν πρόκληση ὄψιμου φαρμακευτικοῦ ἐξωπυραμιδικοῦ συνδρόμου, παρόλο ποὺ ἄλλοι συγγραφεῖς δὲν παραδέχονται αὐτὴ τὴ διαφοροποίηση (Tarsy καὶ Baldessarini, 1977. Tignol et al, 1978).

Ἡ παρατήρηση ὅτι τὰ συμπτώματα τοῦ συνδρόμου βελτιώνονται βραχυπρόθεσμα ἀνάλογα μὲ τὴν ἔνταση τῆς ἀντιντοπαμινεργικῆς δράσης τῶν ἀντιψυχωτικῶν καὶ ἐπιδεινώνονται ἀνάλογα μὲ τὴν ἔνταση τῆς ἀντιμουσκαρινεργικῆς δράσεώς τους, συνηγορεῖ μὲ τὶς αἰτιοπαθογενετικὲς ἀπόψεις ποὺ θεωροῦν τὴ ντοπαμινεργικὴ ὑπερευαισθητοποίηση ὡς τὸ παθοφυσιολογικὸ ὑπόστρωμα τοῦ συνδρόμου (Burkard καὶ Bartholini, 1974. Carlsson, 1978).

Ὁ ρόλος τῆς ἀντιμουσκαρινεργικῆς δράσεως στὴν ἐπιδείνωση τῶν συμπτωμάτων θὰ πρέπει νὰ συνδεθεῖ μὲ αὔξηση τοῦ χάσματος στὸ ἰσοζύγιο ντοπαμινεργικῶν καὶ χολινεργικῶν ὡσεων ποὺ δέχεται ὁ ἐξωπυραμιδικὸς μηχανισμὸς στὸ ἐπίπεδο τοῦ νοραβδωτοῦ σώματος, ἕνα ἀποτέλεσμα δηλαδὴ ἀντίστροφο μὲ ἐκεῖνο ποὺ θεωρεῖται ὡς ὁ παθοφυσιολογικὸς μηχανισμὸς τοῦ φαρμακευτικοῦ παρκινσονισμοῦ (Birket-Smith, 1974. Klawans, 1975, 1976. Di Mascio καὶ Sovner, 1976. Kuhar, 1978. Sulser καὶ Robinson, 1978).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τὰ ἀποτελέσματα τῆς μελέτης αὐτῆς ὁδηγοῦν στὰ ἀκόλουθα συμπεράσματα:

· Σημαντικὸ ποσοστὸ χρόνιων ἐνδονοσοκομειακῶν ψυχωτικῶν ἀσθενῶν ποὺ βρίσκονται σὲ μακροχρόνια φαρμακοθεραπεία προσβάλλονται ἀπὸ ὄψιμο φαρμακευτικὸ ἐξωπυραμιδικὸ σύνδρομο.

Οἱ γυναῖκες καὶ οἱ ἡλικιωμένοι ἔχουν αὐξημένο κίνδυνο προσβολῆς ἀπὸ τὸ σύνδρομο.

Ἡ ὁλικὴ ποσότητα τῶν ἀντιψυχωτικῶν, τῶν ἀνταγχωτικῶν καὶ τῶν ἀντιπαρκινσονικῶν φαρμάκων καθὼς καὶ ἡ διάρκεια τῆς λήψεώς τους βρίσκονται σὲ θετικὴ συσχέτιση μὲ τὸ βαθμὸ κινδύνου γιὰ τὴν ἐγκατάσταση τοῦ συνδρόμου.

Ὁ βαθμὸς τῆς ἀντιντοπαμινεργικῆς ἰσχύος τῶν φαρμάκων βρίσκεται σὲ θετικὴ συσχέτιση μὲ τὴ βαρύτητα τῶν ἐκδηλώσεων τοῦ συνδρόμου καὶ σὲ βραχυπρόθεσμη βάση εἶναι αὐτὸς ποὺ βελτιώνει τὰ ἀποτελέσματα τῆς ντοπαμινεργικῆς ὑπερευαισθητοποιήσεως. Ἀντίστροφες εἶναι οἱ σχέσεις τῶν ἐκδηλώσεων τοῦ συνδρόμου μὲ τὸ βαθμὸ τῆς ἀντιμουσκαρινεργικῆς ἰσχύος τῶν φαρμάκων. Αὐτὰ τὰ εὑρήματα ἀποτελοῦν ἰσχυρὴ συνηγορία στὴ θεωρία ὅτι οἱ ἐκδηλώσεις τοῦ ὄψιμου φαρμακευτικοῦ ἐξωπυραμιδικοῦ συνδρόμου ὀφείλονται σὲ ντοπαμινεργικὴ ὑπερευαισθητοποίηση καὶ μειωμένη μουσκαρινεργικὴ δραστηριότητα.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 192-200, 1982

Department of Anesthesia Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School, Boston
Department of Anesthesia, Medical School
Aristotelian University of Thessaloniki

EFFECT OF ANESTHESIA ON CATECHOLAMINES RENIN-ANGIOTENSIN AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

by
M. M. GIALA

ABSTRACT

A variery of anesthetics and the stress of surgical stimulation, affecting renin release and catecholamines concentration in plasma, produce hemodynamic changes in patients suffering from heart diseases, when they are undergoing open heart operations.

INTRODUCTION

The hemodynamic changes produced by anesthetics and surgical stimulation in patients with heart diseases, are of great importance to the anesthetists, because they affect the cardiovascular stability of these poor risk patients, and may create irreversible conditions such as myocardial and/or cerebral ischemia.

These hemodynamic changes may be due to the release of vaso-active mediators as renin and catecholamines.

Many opinions have been expressed on the effect of anesthesia and surgery on these hormonal changes (Anton, 1964, Vander, 1964, Hasbrouck, 1970, Ganong, 1972, Robertson and Michelakis, 1972, Rampton, 1974, Tanaka, 1974, Pettinger, 1975, Johnson and Malvin, 1975, Miller, 1975, Wernze, 1975, Bailey, 1975, Fray, 1976, Burger, 1976, Lappas, 1978, Pettinger, 1978, Miller, 1978a,b, Thames, 1978, Yum, 1978, Lappas and Gavras, 1978, Hickey and Lappas, 1979, Lappas, 1979).

The aim of the present study is to determine the relationship between plasma renin activity, epinephrine and norepinephrine during

open heart surgery, under large doses of morphine-diazepam anesthesia and surgery, and to correlate these changes with hemodynamic alterations.

MATERIAL AND METHODS

We have studied 28 adult cardiac surgical patients (NYHA class III to IV, Tables I and II).

TABLE I.

Cardiac Surgical Patients with PRA≦5 ng/ml/h.

No	Age year	Sex	NYHA class	Cardiac disease	Operation
1	64	M	III	MR	MVR
2	67	M	IV	MS	MVR
3	61	F	III	MR	MVR
4	61	F	II	MS	MVR
5	59	M	III	MS, AS	MVR, AVR
6	66	F	III	MS, MR	MVR
7	53	F	III	MS, MR	MVR
8	54	M	IV	MR, CAD	MVR, CABG
9	48	M	III	AS	AVR
10	57	F	III	SM	MVR
	M 59 SD 6.07				

VSD	Ventricular Septal Defect
CAD	Coronary Artery Disease
ALV	Aneurysm Left Ventricular
MS	Mitral Stenosis
MR	Mitral Regurgitation
TR	Tricuspid Regurgitation
AS	Aortic Stenosis
AR	Aortic Regurgitation
MVR	Mitral Valve Replacement
AVR	Aortic Valve Replacement
TVR	Tricuspid Valve Replacement
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting

The operation consisted of valve replacement and/or coronary artery bypass grafting. *Premedication* included morphine 4 to 8 mg and scopolamine 0.3 to 04 mg, given intramuscularly approximately one

hour prior to anesthesia and operation. *Anesthesia* was induced with morphine 1 mg/Kg and diazepam 0.5 mg/Kg. Endotracheal intubation was performed with pancuronium 0.1 mg/kg. All patients were ventilated with 100% oxygen.

TABLE II.

Cardiac Surgical Patients with PRA>5 ng/ml/h

No	Age year	Sex	NYHA class	Cardiac disease	Operation
1	57	F	IV	VSD, CAD	VSD_C, CABG
2	50	F	III	MS	MVR
3	59	F	III	MS, TR	MVR, TVR
4	55	F	III	MS, MR, AS, AR	MVR, AVR
5	64	M	IV	AS	AVR
6	70	F	IV	MS, MR, AS, AR	MVR, AVR
7	72	F	III	AS, CAD	AVR, CABG
8	70	F	IV	MR	MVR
9	67	F	IV	MS, TR	MVR, TVR
10	50	M	IV	AS, MR, CAD	AVR, MVR, CABG
11	43	F	IV	MS, TR	MVR, TVR
12	40	M	IV	MR, TR	MVR, T repair
13	75	F	IV	AS, MR	AVR, MVR
14	52	M	III	MR, CAD	MVR, CABG
15	55	M	III	MR, CAD	MVR, CABG
16	60	M	III	MR	MVR
17	48	M	IV	MS, TR	MVR, T repair
18	52	M	III	AS	AVR
	M 57.72 SD 10.18				

Hemodynamic measurements included heart rate, blood pressure, pulmonary capillary wedge pressure, right aterial pressure and cardiac output (thermal dilution).

Cardiac index, stroke volume index, systemic and pulmonary vascular resistance were calculated.

Arterial blood samples were taken for Plasma Renin Activity (PRA), Nor Epinephrine (NE) and Epinephrine (E) determinations (radioimmunoassay).

Measurements were performed prior to anesthesia, 15 minutes following completion of anesthetic induction but prior to surgical inci-

sion; 15 minutes after the surgical incision the measurements were repeated.

The results are presented as mean SEM.

The data were analysed by Student correlated test.

RESULTS

For the analysis and evalution of our data, patients were included in one of two groups. Group I included 10 patients with normal control PRA levels (PRA≦ 5 ng/ml/h). 18 patients with elevated PRA control level (PRA>5 ng/ml/h) formed group II (tables III, IV).

TABLE III.

Hemodynamic and hormonal changes in cardiac patients with normal control PRA levels (PRA≦5 ng/ml/h).

	Control	Anesthesia	Surgical stimulation
Heart Rate (b/min)	78±6	69±2	80±4
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	88±6	72±5	93±10
Mean Pulmonary Artery Pressure (mm Hg)	46±9	37±6	41±8
Pulmonary Capillary Wedge Pressure (mm Hg)	29±4	25±5	28±4
Right Atrial Pressure (mm Hg)	10±2	8±2	11±2
Cardiac Index (L/min/m^2)	2.81±0.2	2.60±0.3	2.40±0.2
Stroke Volume Index (ml/b/m^2)	39±4	38±5	32±3
Systemic Vascular Resistance (dyn. sec. cm^{-5})	1253±137	1009±154	1542±135
Pulmonary Vascular Resistance (dyn. sec. cm^{-5})	290±106	189±52	252±79
Plasma Renin Activity (ng/ml/h)	3.6±0.4	4.8±1.2	5±1
Norepinephrine (pg/ml)	625±162	538±120	1304±316
Epinephrine	362±115	302±198	848±290

Anesthesia with large doses of morphine and diazepam produced a significant reduction (Tables III and IV) in heart rate, systemic and pulmonary blood pressure, cardiac index, systemic and pulmonary vascular resistance in both groups of patients. Stroke index remained unchanged.

TABLE IV.

Hemodynamic and hormonal changes in cardiac patients with elevated PRA levels (PRA>5 ng/ml/h).

	Control	Anesthesia	Surgical Stimulation
Heart Rate (b/min)	95±4	75±5	91±4
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	86±3	74±3	85±3
Mean Pulmonary Artery Pressure (mm Hg)	45±3	40±3	51±3
Pulmonary Capillary Wedge Pressure (mm Hg)	31±2	27±2	36±2
Right Atrial Pressure (mm Hg)	12±1	12±2	16±1
Cardiac Index (L/min/m²)	2.07±0.2	1.84±0.1	1.88±0.2
Stroke Volume Index (ml/min/m²)	22±2	25±3	20±3
Systemic Vascular Resistance (dyn. sec. cm⁻⁵)	2132±233	1812±198	2330±222
Pulmonary Vascular Resistance (dyn. sec. cm⁻⁵)	403±66	414±73	417±93
Plasma Renin Activity (ng/ml/h)	27±5	39±6	56±9
Norepinephrine (pg/ml)	1503±194	1240±235	1857±326
Epinephrine (pg/ml)	767±172	676±196	1742±465

Following Surgical Stimulation (sternotomy) heart rate, systemic arterial and pulmonary arterial pressure increased significantly, whereas, cardiac index and stroke index decreased significantly. Both, systemic and pulmonary vascular resistance, as well as right and left ventricular filling pressures, showed a significant increase.

Hormonal Changes (PRA, NE, E) were also observed during anesthesia and surgery. With anesthesia PRA increased significantly in group II, whereas catecholamines remained unchanged.

Fifteen minutes following Surgical Stimulation PRA, NE and E increased significantly in both groups.

DISCUSSION

The findings suggest that the administration of large doses of morphine (1 mg/Kg) / diazepam (0.5 mg/Kg) anesthesia and the surgical stimulation produce hemodynamic and hormonal changes in the cardiac surgical patients.

The hemodynamic changes immediately after the administration of anesthesia were similar in both groups of patients. Heart rate, mean arterial pressure, mean pulmonary arterial pressure, cardial index, systemic and pulmonary vascular resistance were significantly decreased. The reduction of cardiac output may be attributed to the decrease of heart rate, because the stroke volume remained unchanged. The reduction of heart rate and vascular resistance may be due to the depression of the central nervous system by the anesthestics.

Catecholamines were decreased as well, probably because of the absence of the preoperative psychological stress, after the administration of anesthetics.

The high renin group had significantly higher PRA, propably because of the reduction of the blood pressure.

In spite of the increased PRA, blood pressure remained decreased. That means that the increased PRA is not able to sustain the blood pressure during anesthesia, or that the increased PRA prevents a further fall in blood pressure.

Following surgical stimulation, heart rate, mean arterial pressure and systemic vascular resistance increased significantly in both groups, while cardiac index and stroke volume index were significantly decreased.

Pulmonary vascular resistance increased in group I, whereas in group II, mean pulmonary arterial pressure and wedge pressure were also increased.

Catecholamines and PRA increased in both groups, propably because of sympathetic stimulation due to painful surgical stimulation.

The reduction of the stroke volume index and the cardiac index while the pulmonary wedge pressure was increased, indicates cardiac dysfunction. The increase of the systemic arterial pressure while the

stroke volume was decreased, is due to increase of systemic vascular resistance, a situation that resulted in left ventricular dysfunction.

The stimultaneous increase of catecholamines and PRA is incriminated for the increased vascular resistance.

The propability that anesthesia influences renin-angiotensin system and sympathoadrenal axis has been studied recently. Pettinger (1975) found out that all anesthetics influence the renin-angiotensin system in the rat, in a way that depends on anesthetic, dose, and time of administration, as well as the surgical stimulation.

Ganong (1972), Robertson and Michelakis (1972), Johnson (1975), Miller (1975), Fray (1976) found increased PRA during anesthesia with various anesthetics and different salt intake.

Recently, in patients in diuretics (Lappas, 1978) and those on negaitive salt intake (Hickey, Lappas, 1979) the plasma renin activity was found increased during anesthesia. The presense of an adrenergic mechanism responsible for renin release during anesthesia, is obviously ascertained by the administration of propranolol —a beta adrenergic blocker— which prevents renin release during ketamine (Tanaka, 1974), ether, barbiturates and urethane anesthesia (Pettinger, 1975, 1978).

The effect of renin-angiotensin stimulation during anesthesia may be very important. For example, the angiotensin reduces renal blood flow by 25% in dogs anesthetized with barbiturates (Pettinger, 1978). On the other hand, the maintainance of systemic arterial pressure during anesthesia depends on renin-angiotensin, as Miller has recently shown (1978a,b), by reducing the arterial blood pressure during anesthesia by the administration of saralasin —a substance which antagonizes angiotensine II—.

In the present study, the initial increase of the PRA, during anesthesia with morphine, was accompanied by reduced blood pressure. This observation suggests that the increased PRA was not able to sustain the arterial blood pressure during anesthesia, or that the hypotension caused the increase in PRA.

The factors which control renin secretion are known to be the arterial pressure, the body's fluids and their concentration in Sodium and Potassium and renal sympathetic nerves.

The conflicting findings of many investigators about renin-angiotensin, catecholamines and hemodynamic changes can be enlightened, if we consider the clinical situation of the patients, the preexisting PRA levels, the low sodium intake and the pretreatment with diuretics, (Lappas and Gavras, 1978, Lappas, 1979, Moss and Lappas, 1980),as determin-

ing factors, which acting alone or inderacting between themselves, play the definite role for renin secretion and its correlation with catecholamines and hemodynamic changes.

CONCLUSION

Our data demonstrate that morphine-diazepam anesthesia produced hemodynamic changes in both groups of patients. PRA increased only in group II, responding to dicrease in arterial blood pressure. This suggests that morphine-diazepam anesthesia does not modify the renin release caused by hypotension. However, the control level of PRA appears to be critical in determining release of renin by anesthesia. Morphine and diazepam anesthesia alone do not affect sympathoadrenal activity significantly, since NE and E remained unchanged.

Surgical stimulation produced significant hemodynamic changes which are accompanied by increases in all measured vasoactive hormones. These changes concerning PRA, NE and E were observed in both groups of patients and were independent of control levels.

It is, therefore, suggested that morphine-diazepam anesthesia does not prevent sympathoadrenal response to surgical stimulation. The increase in PRA can be attributed to adrenergic response, since arterial pressure was restored.

REFERENCES

Anton, A. H., Gravenstein, J. S., Wheat, M. W. (1964): Extracorporeal circulation and endogenous epinephrine and norepinephrine in plasma, atrium and urine in man - a comparison of halothane and ether anesthesia. Anestesiology 25 : 269.

Bailey, D. R., Miller, E. D., Kaplan, A., Rogers, P. W. (1975): The renin-angiotensin-aldosterone system during cardiac surgery with morphine - nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 42 : 5, 538-544.

Gannong, W. F. (1971): Review of Medical Physiology. Los Altos, California L.M.P.

Hasbrouck, J. D. (1970): Morphine anaesthesia for open heart surgery. Ann. Thorac. Sur. 10 : 364-369.

Hickey, P., Slater, E. E., Fahmy, N. R., Lappas, D. G. (1979): Influence of dietary sodium on renin release during anesthesia. Anesthesiology 51, 3 : 5113.

Johnson, M. D., Malvin, R. L. (1975): Plasma renin activity during pentobarbital anesthesia and graded hemorrhage in dogs. Am. J. of Physiology 229 : 4, 1098-1101.

Lappas, D. E., Fahmy, N. R., Ohtaka, M., Moss, J., Stater, E. E. (1979): Interaction of renin-angiotensin-catecholamines in cardiac surgical patients. Anesthesiology 51, 3 : S.

Lappas, D. F., Gavras, H. (1978): Plasma renin activity in pulmonary hypertension due to mitral stenosis. Clin. research 26 : 3.

Miller, E. D., Ackerly, J. A., Reach, M. J. (1978): Blood pressure support during general anesthesia in a renin-dependent state in the rat. Anesthesiology 48 : 404-408.

Miller, E. D., Longmecker, D. E., Peach, M. J. (1978): The regulatory function of the renin-angiotensin system during general anesthesia. Anesthesiology 48 : 399-403.

Miller, E. D. Jr., Bailey, D. R., Kaplan, J. A., Rogers, P. W. (1975): The effect of ketamine on the renin-angiotensin system. Anesthesiology 42 : 503-505.

Moss, J., Lappas, D. G., Slater, E. E. (1980): Role of the renin catecholamine system in hemodynamic performance in man. Recent Advances: Catecholamines and stress. Usdin/Kvetnansky/Kopin, eds.

Pettinger, W. A., Tanaka, K., Keeton, K., Cambell, W., Brooks, N. S. (1975): Renin release, an artifact of anesthesia and its implications in rats. Proceedings of the society of experimental Biology and Medicine, 148 : 625-630.

Rampton, D. S., Ramsay, D. J. (1974): The effects of pentobarbitone anesthesia on the volume and composition of the extra-cellular fluid of dogs. J. Phys. 237 : 521-533.

Robertson, D., Andrew, B. A., Michelakis, M. (1972): Effect of anesthesia and surgery on plasma renin activity in man. J. Clin. End. and Mat. 34 : 831.

Tanaka, K., Pettinger, W. A., Goth, A. (1973): Renin release and ketamine induced cardiovascular stimulation in the rat. Fed. Proc. 32 : 766.

Thames, M. C., Jarecki, M., Donald, D. E. (1977): Neural control of renin secretion in anesthetized Dogs. Interaction of Cardiopulmonary and carotid baroreceptors. Circ. Research 42 : 2, 237-245.

Vander, A. J. (1965): Effects of catecholamine and the renal nerves on the renin secretion in anesthetized dogs. Am. J. Phys. 209 : 659-662.

Wernze, H., Hilfenhaus, M., Rietbrock, I., Schüttke, R., Kühnk (1975): Plasma renin aktivität und plasma aldosterone unter Narkose sowie Operationsstress und beta receptoren blockade. Der Springer Verlag 473-476.

'Επετηρὶς 'Ιατρικῆς Σχολῆς 'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 201-209, 1982

Department of Anesthesia Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School, Boston

"Εδρα 'Αναισθησιολογίας 'Ιατρικῆς Σχολῆς
'Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΕΠΙΔΡΑΣΙΣ ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΕΠΙ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ, ΤΩΝ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ - ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

'Υπὸ

ΜΑΡΙΑΣ Μ. ΓΚΙΑΛΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

'Η ἀναισθησία καὶ τὸ stress τῆς ἐγχειρήσεως μποροῦν νὰ ἐπηρεάσουν τὴν ἀπελευθέρωση ρενίνης καὶ κατεχολαμινῶν στὸ πλάσμα. 'Η σχέση τῶν ἀγγειοσυσταλτικῶν αὐτῶν οὐσιῶν, δηλαδὴ ρενίνης - ἀγγειοτενσίνης ΙΙ, νοραδρεναλίνης καὶ ἀδρεναλίνης πρὸς τὶς αἱμοδυναμικὲς διαταραχές, οἱ ὁποῖες προκαλοῦνται ἀπὸ τὴν ἀναισθησία καὶ τὴν ἐγχείρηση τοῦ ἀσθενοῦς μελετήθηκε σ' αὐτὴ τὴν ἐργασία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οἱ αἱμοδυναμικὲς μεταβολὲς οἱ ὁποῖες προκαλοῦνται ἀπὸ τὴν ἀναισθησία καὶ τὸ χειρουργικὸ stress ἔχουν μεγάλη σημασία γιὰ τὸν ἀναισθησιολόγο, γιατὶ μεταβάλλουν τὴν καρδιαγγειακὴ σταθερότητα τῶν βαρέως πασχόντων καρδιοπαθῶν ἀσθενῶν καὶ μποροῦν νὰ προκαλέσουν μὴ ἀνατάξιμες βλάβες, ὅπως μυοκαρδιακὴ καὶ / ἢ ἐγκεφαλικὴ ἰσχαιμία.

Οἱ αἱμοδυναμικὲς αὐτὲς μεταβολὲς εἶναι πιθανὸ νὰ ὀφείλονται στὴν ἀπελευθέρωση ἀγγειοδραστικῶν οὐσιῶν ὅπως ρενίνης καὶ κατεχολαμινῶν. Πάνω στὸ θέμα αὐτὸ ἔχουν διατυπωθεῖ διάφορες ἀπόψεις (Anton 1964, Vander 1964, Hasbrouck 1970, Ganong 1972, Robertson and Michelakis 1972, Rampton 1974, Tanaka 1974, Pettinger 1975, Johnson and Malvin 1975, Miller 1975, Wernze 1975, Bailey 1975, Fray 1976, Burger 1976, Lappas 1978, Pettinger 1978, Miller 1978a, b, Thames 1978, Yum 1978, Lappas and Gavras 1978, Hickey and Lappas 1979, Lappas 1979).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Στοιχεῖα τῶν καρδιοχειρουργικῶν ἀσθενῶν μὲ φυσιολογικὲς τιμὲς δραστηριότητας τῆς ρενίνης (PRA ≦ 5ng/ml/hr).

'Ασθενὴς	'Ηλικία	Φύλο	NHΥA class	Καρδιοπάθεια	'Επέμβαση
1	64	Α	III	ΑΜ	ΑΜΒ
2	67	Α	IV	ΣΜ	ΑΜΒ
3	61	Θ	III	ΑΜ	ΑΜΒ
4	61	Θ	II	ΣΜ	ΑΜΒ
5	59	Α	III	ΣΜ, ΣΑ	ΑΜΒ, ΑΑΒ
6	66	Θ	III	ΣΜ-ΑΜ	ΑΜΒ
7	53	Θ	III	ΣΜ-ΑΜ	ΑΜΒ
8	54	Α	IV	ΑΜ-ΑΣ	ΑΜΒ, ΑΣΦΜ
9	48	Α	III	ΣΑ	ΑΑΒ
10	57	Θ	III	ΣΜ	ΑΜΒ
	M.O.: 59 S.D.: 6,07				

ΜΚΕ = Μεσοκοιλιακὴ ἐπικοινωνία
ΑΣΑ = 'Ανεπάρκεια στεφανιαίων ἀρτηριῶν
ΑΑΚ = 'Ανεύρυσμα ἀριστερᾶς κοιλίας
ΣΜ = Στένωση μιτροειδοῦς βαλβίδας
ΑΜ = 'Ανεπάρκεια μιτροειδοῦς βαλβίδας
ΑΤ = 'Ανεπάρκεια τριγλώχινος βαλβίδας
ΣΑ = Στένωση ἀορτικῆς βαλβίδας
ΑΑ = 'Ανεπάρκεια ἀορτικῆς βαλβίδας
ΑΜΒ = 'Αντικατάσταση μιτροειδοῦς βαλβίδας
ΑΑΒ = 'Αντικατάσταση ἀορτικῆς βαλβίδας
ΑΤΒ = 'Αντικατάσταση τριγλώχινος βαλβίδας
ΑΣΦΑ = 'Αορτοστεφανιαῖο φλεβικὸ μόσχευμα

Σκοπὸς τῆς ἐργασίας αὐτῆς εἶναι ἡ μελέτη τῆς σχέσεως μεταξὺ τῆς δραστηριότητας τῆς ρενίνης τοῦ πλάσματος καὶ τῆς πυκνότητας στό αἷμα τῆς ἀδρεναλίνης καὶ νοραδρεναλίνης πρὸς τὶς αἱμοδυναμικὲς διαταραχές, τὶς ὁποῖες προκαλεῖ ἡ ἀναισθησία διὰ μορφίνης (1mg/Kg) καὶ διαζεπάμης (0.5 mg/Kg) καὶ τὸ stress τῆς ἐγχειρήσεως.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθησαν 28 ἐνήλικες καρδιοχειρουργικοὶ ἀσθενεῖς (NYHA class III-IV πίνακας I, II) οἱ ὁποῖοι εἶχαν προγραμματισθεῖ γιὰ ἀντικατάσταση

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ.

Στοιχεῖα τῶν καρδιοχειρουργικῶν ἀσθενῶν μὲ ὑψηλὲς τιμὲς δραστηριότητας τῆς ρενίνης (PRA > 5ng/ml/hr).

'Ασθενὴς	'Ηλικία	Φύλο	ΝΥΗΑ class	Καρδιοπάθεια	'Επέμβκση
1	57	Θ	IV	ΜΝΕ, ΑΣΑ, ΚΑ	ΑΣΦΜ, Σύγκλιση ΜΚΕ
2	50	Θ	III	ΣΜ	ΑΜΒ
3	59	Θ	III	ΣΤ, ΑΤ	ΑΜΒ, ΑΤΒ
4	55	Θ	III	ΣΜ-ΑΜ, ΣΑ-ΑΑ	ΑΜΒ, ΑΑΒ
5	64	Α	IV	ΣΑ	ΑΑΒ
6	70	Θ	IV	ΣΑ-ΑΑ, ΣΜ-ΑΜ	ΑΑΒ, ΑΜΒ
7	72	Θ	III	ΣΑ, ΑΣΑ	ΑΑΒ, ΑΣΦΜ
8	70	Θ	IV	ΑΜ	ΑΜΒ
9	67	Θ	IV	ΣΜ, ΑΤ	ΑΜΒ, ΑΤΒ
10	50	Α	IV	ΣΑ, ΑΜ, ΑΣΑ	ΑΑΒ, ΑΜΒ, ΑΣΦΜ
11	43	Θ	IV	ΣΜ, ΑΤ	ΑΜΒ, ΑΤΒ
12	40	Α	IV	ΑΜ, ΑΤ	ΑΜΒ, Πλαστικὴ ΤΒ
13	75	Θ	IV	ΣΑ, ΑΜ	ΑΑΒ, ΑΜΒ
14	52	Α	III	ΑΜ, ΑΣΑ	ΑΜΒ, ΑΣΦΜ
15	55	Α	III	ΑΜ, ΑΣΑ	ΑΜΒ, ΑΣΦΜ
16	60	Α	III	ΑΜ	ΑΜΒ
17	48	Α	IV	ΣΜ, ΑΤ	ΑΜΒ, Πλαστικὴ ΤΒ
18	52	Α	III	ΣΑ	ΑΑΒ
	M.O.: 57,72 S.D.: 10,18				

βαλβίδας καὶ / ἢ γιὰ ἐπαναγγείλωση τοῦ μυοκαρδίου μέσω ἀορτοστεφανιαίας παρακάμψεως, μὲ τὴ χρησιμοποίηση φλεβικοῦ μοσχεύματος.

Στοὺς ἀσθενεῖς χορηγήθηκε σὰν προνάρκωση μορφίνη 4-8 mg καὶ σκοπολαμίνη 0.3-0.4 mg ἐνδομυϊκῶς, μία ὥρα περίπου πρὶν ἀπὸ τὴν ἔναρξη τῆς ἀναισθησίας. Γιὰ ἀναισθησία χορηγήθηκε μορφίνη 1 mg/kg καὶ διαζεπάμη 0.5 mg/Kg. Γιὰ τὴν ἐπίτευξη μυοχαλάσεως χορηγήθηκε πανκουρόνιο 0.1 mg/Kg. 'Ο ἀερισμὸς τῶν πνευμόνων ἔγινε μὲ ὀξυγόνο 100%.

Οἱ αἱμοδυναμικὲς μετρήσεις περιελάμβαναν τὴν καρδιακὴ συχνότητα, τὴν ἀρτηριακὴ πίεση, τὴν πίεση τῆς πνευμονικῆς ἀρτηρίας καὶ τὴν ἐξ ἐνσφηνώσεως πίεση, τὴν πίεση τοῦ δεξιοῦ κόλπου καθὼς καὶ τὴν καρδιακὴ παροχὴ (τεχνικὴ θερμοδιαλύσεως). Μὲ τὶς αἱμοδυναμικὲς αὐτὲς μετρήσεις ὑπολογίσθηκαν οἱ ἀγγειακὲς ἀντιστάσεις στὴ μεγάλη καὶ τὴ μικρὴ κυκλοφορία, ὁ δείκτης καρδιακῆς παροχῆς, ὁ ὄγκος παλμοῦ καὶ ὁ δείκτης του. 'Ο προσδιορισμὸς τῶν τιμῶν τῆς δραστηριότητας τῆς ρενίνης στὸ πλάσμα (PRA), τῆς

νοραδρεναλίνης (NE) καὶ τῆς ἀδρεναλίνης (E) ἔγινε μὲ ραδιοανοσοτοπικὲς καὶ ἀνοσοβιολογικὲς μεθόδους. Οἱ μετρήσεις τῶν αἱμοδυναμικῶν παραμέτρων καὶ ἡ αἱμοληψία ἔγιναν πρὶν ἀπὸ τὴν ἀναισθησία, 15 λεπτὰ μετὰ τὴ χορήγηση τῶν ἀναισθητικῶν ἀλλὰ πρὶν ἀπὸ τὴ ἔναρξη τῆς ἐγχειρίσεως καὶ 15 λεπτὰ μετὰ τὴν ἔναρξη τῆς ἐγχειρήσεως.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ.

Μεταβολὲς ποὺ παρατηρήθηκαν ἀπὸ τὴν εἰσαγωγὴ τῆς ἀναισθησίας καὶ ἀπὸ τὴν ἐγχείρηση σὲ 10 ἀσθενεῖς μὲ φυσιολογικὴ δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (PRA≦5ng/ml/hr).

Παράμετροι	Ὁμάδα ἐλέγχου (Ελ)	Ἀναισθησία (Α)	Ἐπέμβαση (Επ)
Καρδιακὸς ρυθμὸς (b/min)	78±6	69±2	80±4
Μέση ἀρτηριακὴ πίεση (mmHg)	88±6	72±5	93±10
Μέση Πίεση Πνευμονικῆς Ἀρτηρίας (mmHg)	46±9	37±6	41±8
Πίεση ἀπὸ ἐνσφήνωση τῶν πνευμονικῶν τριχοειδῶν (mmHg)	29±4	25±5	28±4
Πίεση δεξιοῦ κόλπου (mmHg)	10±2	8±2	11±2
Καρδιακὸς δείκτης ($L/min/m^2$)	2.81±0.2	2.60±0.3	2.40±0.2
Δείκτης καρδιακοῦ παλμοῦ ($ml/b/m^2$)	39±4	38±5	32±3
Περιφερικὲς ἀγγειακὲς ἀντιστάσεις (dyn. sec. cm^{-5})	1253±137	1009±154	1542±135
Ἀντιστάσεις πνευμονικῶν ἀγγείων (dyn. sec. cm^{-5})	290±106	189±52	252±79
Plasma renin activity (ng/ml/hr)	3.6±0.4	4.8±1.2	5±1
Νοραδρεναλίνη (pg/ml)	625±162	538±120	1304±316
Ἀδρεναλίνη (pg/ml)	362±115	302±198	848±290

Γιὰ τὴ στατιστικὴ ἀξιολόγηση τῶν ἀποτελεσμάτων, χρησιμοποιήθηκε ἡ μέθοδος Student t-test. Τὰ ἀποτελέσματα παρουσιάζονται σὰν μέσοι ὅροι μὲ τὴν τυπικὴ ἀπόκλισή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ IV.

Μεταβολὲς ἀπὸ τὴν εἰσαγωγὴ τῆς ἀναισθησίας καὶ τῆς ἐγχειρήσεως σὲ 18 ἀσθενεῖς μὲ αὐξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (PRA > 5ng/m/hrl).

Παράμετροι	Ὁμὰδα ἐλέγχου (Ελ)	Ἀναισθησία (Α)	Ἐπέμβαση (Επ)
Καρδιακὸς ρυθμὸς (b/min)	95±4	75±5	91±4
Μέση Ἀρτηριακὴ Πίεση (mmHg)	86±3	74±3	85±3
Μέση Πίεση Πνευμονικῆς Ἀρτηρίας (mmHg)	45±3	40±3	51±3
Πίεση ἀπὸ ἐνσφήνωση τῶν πνευμονικῶν τριχοειδῶν (mmHg)	31±2	27±2	36±2
Πίεση δεξιοῦ κόλπου (mmHg)	12±1	12±2	16±1
Καρδιακὸς δείκτης (L/min/m²)	2.07±0.2	1.84±0.1	1.88±0.2
Δείκτης καρδιακοῦ παλμοῦ (ml/b/m²)	22±2	25±3	20±3
Περιφερικὲς ἀγγειακὲς ἀντιστάσεις (dyn. sec. cm⁻⁵)	2132±233	1812±198	2330±222
Ἀντιστάσεις πνευμονικῶν ἀγγείων (dyn. sec. cm⁻⁵)	403±66	414±73	417±93
Plasma renin activity (ng/ml/hr)	27±5	39±6	56±9
Νοραδρεναλίνη (pg/ml)	1503±194	1240±235	1857±326
Ἀδρεναλίνη (pg/ml)	767±172	676±196	1742±465

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γιὰ τὴν ἀνάλυση καὶ ἀξιολόγηση τῶν ἀποτελεσμάτων τῆς μελέτης αὐτῆς, οἱ ἀσθενεῖς κατετάγησαν σὲ μία ἀπὸ τὶς δύο ὁμάδες. Ἡ ὁμάδα Ι περιελάμβανε 10 ἀσθενεῖς τῶν ὁποίων τὰ ἀρχικὰ ἐπίπεδα τῆς ρενίνης ἦταν μέσα στὰ φυσιολογικὰ ὅρια (PRA ≦ 5ng/ml/h). Ἡ ὁμάδα ΙΙ περιελάμβανε 18 ἀσθενεῖς μὲ αὐξημένες τιμὲς ρενίνης (PRA > 5ng/ml/h) (πίνακας ΙΙΙ, IV).

Ἡ χορήγηση μεγάλων δόσεων μορφίνης καὶ διαζεπάμης προκάλεσε σημαντικὴ ἐλάττωση τῆς καρδιακῆς συχνότητας τῶν πιέσεων καὶ ἀγγειακῶν ἀντιστάσεων στὴ μικρὴ καὶ μεγάλη κυκλοφορία καθὼς καὶ στὴν καρδιακὴ πα-

ροχὴ καὶ στὶς δύο ὁμάδες τῶν ἀσθενῶν. Ὁ ὄγκος παλμοῦ παρέμεινε ἀμετάβλητος. Μετὰ τὴν ἔναρξη τῆς ἐγχειρήσεως (στερνοτομὴ) παρατηρήθηκε σημαντικὴ αὔξηση τῆς καρδιακῆς συχνότητας, τῶν πιέσεων τῆς μικρῆς καὶ μεγάλης κυκλοφορίας, ἐνῶ ἡ καρδιακὴ παροχὴ καὶ ὁ ὄγκος παλμοῦ παρουσίασαν σημαντικὴ πτώση. Τόσο οἱ ἀγγειακὲς ἀντιστάσεις ὅσο καὶ αἱ πιέσεις πληρώσεως τῆς δεξιᾶς καὶ ἀριστερᾶς κοιλίας, αὐξήθηκαν σημαντικὰ κατὰ τὴν περίοδο αὐτή.

Ἡ ἀναισθησία προκάλεσε σημαντικὴ αὔξηση τῆς δραστηριότητας τῆς ρενίνης στὴν ὁμάδα μὲ τὶς αὐξημένες τιμὲς ἐλέγχου. Μικρὴ ἐλάττωση τῶν κατεχολαμινῶν παρατηρήθηκε μετὰ τὴ χορήγηση τῆς ἀναισθησίας, ἡ ὁποία ὅμως δὲν ἦταν στατιστικὰ σημαντική. Ἀντίθετα, μετὰ τὴν ἔναρξη τῆς ἐγχειρήσεως παρατηρήθηκε σημαντικὴ αὔξησις τῶν κατεχολαμινῶν καὶ τῆς δραστηριότητας τῆς ρενίνης τοῦ πλάσματος καὶ στὶς δύο ὁμάδες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στὴ μελέτη αὐτὴ διαπιστώθηκε ὅτι ἡ χορήγηση μεγάλων δόσεων μορφίνης (1 mg/kg) καὶ διαζεπάμης (0.5 mg/Kg) γιὰ τὴν πρόκληση γενικῆς ἀναισθησίας σὲ καρδιοπαθεῖς ἀσθενεῖς καθὼς καὶ τὸ ἐρέθισμα τῆς ἐγχειρήσεως, προκαλοῦν σημαντικὲς αἱμοδυναμικὲς καὶ ὁρμονικὲς μεταβολές.

Οἱ αἱμοδυναμικὲς μεταβολές, οἱ ὁποῖες παρατηρήθηκαν ἀμέσως μετὰ τὴ χορήγηση μορφίνης καὶ διαζεπάμης καὶ πρὶν ἀπὸ τὴν ἔναρξη τῆς ἐγχειρήσεως, ἦταν οἱ ἴδιες καὶ στὶς δύο ὁμάδες τῶν ἀσθενῶν. Στατιστικὰ σημαντικὲς διαφορὲς σ' ὅ,τι ἀφορᾶ στὶς τιμὲς ἐλέγχου, ὑπῆρχαν στὴν καρδιακὴ συχνότητα, τὸ δείκτη καρδιακῆς παροχῆς, τὶς περιφερικὲς καὶ πνευμονικὲς ἀγγειακὲς ἀντιστάσεις, τὴ μέση ἀρτηριακὴ πίεση καὶ τὴ μέση πίεση τῆς πνευμονικῆς ἀρτηρίας. Οἱ διαφορὲς αὐτὲς ἀφοροῦν ἐλάττωση τῶν τιμῶν. Ἡ ἐλάττωση τῆς καρδιακῆς παροχῆς ἦταν ἀποτέλεσμα ἐλαττώσεως τῶν καρδιακῶν σφύξεων μιὰ καὶ ὁ ὄγκος παλμοῦ παρέμενε ἀμετάβλητος. Οἱ μεταβολὲς τῆς καρδιακῆς συχνότητας καὶ τῶν ἀντιστάσεων μπορεῖ νὰ ὀφείλονται σὲ καταστολὴ τοῦ κεντρικοῦ νευρικοῦ συστήματος, ἡ ὁποία—ὅπως εἶναι γνωστὸ—προκαλεῖται κατὰ τὴ χορήγηση ἀναισθητικῶν καὶ ναρκωτικῶν φαρμάκων.

Οἱ κατεχολαμίνες παρουσίασαν πτώση ἡ ὁποία δὲν ἔφθασε σὲ στατιστικὰ σημαντικὰ ἐπίπεδα. Ἐντούτοις, ἡ κατεύθυνση τῆς μεταβολῆς ὀφείλεται προφανῶς στὴν ἐξάλειψη τοῦ προεγχειρητικοῦ ψυχολογικοῦ stress ποὺ προκαλεῖται ἀπὸ τὴν ἀναισθησία. Ἡ αὔξηση τῆς δραστηριότητας τῆς ρενίνης τοῦ πλάσματος ἦταν στατιστικὰ σημαντικὴ στὴν ὁμάδα μὲ τὶς αὐξημένες τιμὲς ἐλέγχου, καὶ προφανῶς ὀφειλόταν στὴν ὑπόταση, ἡ ὁποία ἀκολούθησε τὴ χορήγηση τῶν ἀναισθητικῶν. Παρόλη τὴν αὔξηση τῆς δραστηριότητας τῆς ρενίνης, ἡ ἀρτηριακὴ πίεση παρέμεινε χαμηλή. Αὐτὸ σημαίνει ὅτι ἡ PRA δὲν

μπορεῖ νὰ διατηρήσει τὴν ἀρτηριακὴ πίεση κάτω ἀπὸ συνθήκες ἀναισθησίας, παρόλο ποὺ ἡ ἀγγειοτενσίνη ΙΙ εἶναι ἰσχυρότατη ἀγγειοσυσταλτικὴ οὐσία. Ἐξακολουθεῖ νὰ ὑπάρχει ὅμως τὸ ἐνδεχόμενο ὅτι ἡ πίεση δὲν ἐλαττώθηκε περισσότερο κάτω ἀπὸ τὴν ἐπίδραση τῶν ἀναισθητικῶν, μιὰ καὶ τὸ σύστημα ρενίνης-ἀγγειοτενσίνης δραστηριοποιήθηκε.

Καὶ στὶς δύο ὁμάδες τῶν ἀσθενῶν μετὰ τὴν ἔναρξη τῆς ἐγχειρήσεως, παρατηρήθηκε αὔξηση τοῦ καρδιακοῦ ρυθμοῦ, τῆς μέσης ἀρτηριακῆς πιέσεως καὶ τῶν περιφερικῶν ἀγγειακῶν ἀντιστάσεων. Ταυτόχρονα, ὁ δείκτης ὄγκου παλμοῦ καθὼς καὶ ὁ δείκτης καρδιακῆς παροχῆς ἐλαττώθηκαν σὲ στατιστικὰ σημαντικὸ βαθμό, παρόλο ποὺ ἡ καρδιακὴ συχνότητα αὐξήθηκε. Στὴν ὁμάδα Ι παρατηρήθηκε αὔξηση τῶν ἀντιστάσεων στὴν πνευμονικὴ κυκλοφορία, ἐνῶ στὴν ὁμάδα ΙΙ παρατηρήθηκε αὔξηση τῆς μέσης πνευμονικῆς πιέσεως καὶ ἐξ ἐνσφηνώσεως πιέσεως.

Παράλληλα μὲ τὶς παραπάνω αἱμοδυναμικὲς μεταβολές, παρατηρήθηκε καὶ στὶς δύο ὁμάδες αὔξηση τῶν κατεχολαμινῶν, ἐκτὸς ἀπὸ τὴν αὔξηση δραστηριότητας τῆς ρενίνης τοῦ πλάσματος. Καὶ οἱ δύο αὐτὲς μεταβολὲς ὀφείλονται προφανῶς σὲ διέγερση τοῦ αὐτόνομου νευρικοῦ συστήματος ἀπὸ τὸ ἐπώδυνο ἐρέθισμα τῆς ἐγχειρήσεως. Ἡ ἐλάττωση τοῦ ὄγκου δείκτη παλμοῦ καὶ τῆς καρδιακῆς παροχῆς καθὼς καὶ ἡ παράλληλη αὔξηση τῆς ἐξ ἐνσφηνώσεως πιέσεως τῆς πνευμονικῆς ἀρτηρίας, εἶναι ἐνδεικτικὰ καρδιακῆς δυσλειτουργίας. Σὲ αὔξηση τῶν ἀντιστάσεων ὀφείλεται καὶ ἡ αὔξηση τῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως ποὺ παρατηρήθηκε γιατὶ ὁ ὄγκος παλμοῦ ἐλαττώθηκε, κατάσταση ποὺ ἐπιβάρυνε ἀπότομα τὸ ἔργο τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας. Ἡ ταυτόχρονη αὔξηση σὲ σημαντικὸ βαθμὸ τῶν κατεχολαμινῶν καὶ τῆς ρενίνης μετὰ τὴν ἔναρξη τῆς ἐγχειρήσεως, δείχνει ὅτι ἡ αὔξηση τῶν ἀγγειακῶν ἀντιστάσεων ὀφείλεται πιθανῶς καὶ στοὺς δύο παράγοντες.

Τὸ ἐνδεχόμενο τὰ ἀναισθητικὰ νὰ ἐπηρεάζουν τὸ σύστημα ρενίνης-ἀγγειοτενσίνης καὶ τὸ συμπαθητικὸ-ἐπινεφριδικὸ ἄξονα, (ἐνδογενεῖς κατεχολαμίνες), ἄρχισε νὰ μελετᾶται μόλις πρὶν ἀπὸ μερικὰ χρόνια. Ὁ Pettinger (1975) διαπίστωσε ὅτι ὅλα τὰ ἀναισθητικὰ ἐπηρεάζουν τὸ σύστημα ρενίνης-ἀγγειοτενσίνης ἐπίμυος, ἀνάλογα μὲ τὸν ἀναισθητικὸ παράγοντα, τὴ δόση, τὴ διάρκεια χορηγήσεως τοῦ φαρμάκου καὶ τὸ ἐγχειρητικὸ ἐρέθισμα. Οἱ Ganong (1972), Robertson and Michelakis (1972), Johnson (1975), Miller (1975), Fray (1976) διαπίστωσαν αὔξηση τῆς PRA κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας μὲ διάφορους ἀναισθητικοὺς παράγοντες καὶ μὲ ἄναλο δίαιτα.

Πρόσφατα, βρέθηκε αὐξημένη ρενίνη τοῦ πλάσματος κατὰ τὴν ἀναισθησία σὲ ἀσθενεῖς οἱ ὁποῖοι ἐλάμβαναν διουρητικὰ (Lappas 1978) καὶ ἄναλο δίαιτα (Hickey, Lappas 1979). Ἡ ἐνεργοποίηση τοῦ συμπαθητικοῦ νευρικοῦ συστήματος συμβάλλει στὴν ἀπελευθέρωση τῆς ρενίνης, ἡ ὁποία παρατηρεῖται κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας. Αὐτὸ διαπιστώθηκε μὲ τὴ χορή-

γηση προπρανολόλης—β άδρενεργικοῦ ἀναστολέος—ἡ ὁποία ἐμπόδισε τὴν ἀπελευθέρωση ρενίνης κατὰ τὴν ἀναισθησία μὲ κεταμίνη (Tanaka 1974), αἰθέρος, βαρβιτουρικῶν καὶ οὐρεθάνης (Pettinger 1975, 1978).

Τὰ ἀποτελέσματα τῆς ἐνεργοποιήσεως τοῦ συστήματος ρενίνης ἀγγειοτενσίνης κατὰ τὴ χορήγηση γενικῆς ἀναισθησίας μπορεῖ νὰ εἶναι πολὺ σημαντικά. Π.χ., ἡ ἀγγειοτενσίνη προκαλεῖ ἐλάττωση τῆς νεφρικῆς κυκλοφορίας κατὰ 25% σὲ σκύλους ποὺ ἔχουν ἀναισθητοποιηθεῖ μὲ βαρβιτουρικά. Ἀπὸ τὴν ἄλλη πλευρά, ἡ διατήρηση τῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας ἐξαρτᾶται ἀπὸ τὴ δραστηριότητα τοῦ συστήματος ρενίνης-ἀγγειοτενσίνης. Αὐτὸ διαπιστώθηκε ἀπὸ τὸν Miller 1978a, b, ὁ ὁποῖος προκάλεσε πτώση τῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως κατὰ τὴ διάρκεια ἀναισθησίας σὲ ἐπίμυς μὲ τὴ χορήγηση σαραλασίνης, οὐσίας ποὺ ἀνταγωνίζεται τὴν ἀγγειοτενσίνη ΙΙ στοὺς ὑποδοχεῖς της.

Στὴ δική μας μελέτη, ἡ ἀρχικὴ αὔξηση τῆς δραστηριότητας τῆς ρενίνης κατὰ τὴν ἀναισθησία μὲ μορφίνη συνοδευόταν ἀπὸ ἐλάττωση τῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως. Αὐτὸ σημαίνει ὅτι ἡ αὔξηση τῆς δραστηριότητας τῆς ρενίνης ἦταν ἀνεπαρκὴς γιὰ τὴ διατήρηση τῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως κατὰ τὴν ἀναισθησία, ἢ ὅτι ἦταν ἀποτέλεσμα τῆς ὑποτάσεως ἡ ὁποία παρατηρήθηκε μετὰ τὴ χορήγηση τῆς γενικῆς ἀναισθησίας. Παράλληλα, παρατηρήθηκε ἐλάττωση τῶν κατεχολαμινῶν καὶ στὶς δύο ὁμάδες τῶν ἀσθενῶν κατὰ τὴν περίοδο αὐτή. Ὅπως εἶναι γνωστό, ἡ ἔκκριση τῆς ρενίνης ἐξαρτᾶται ἀπὸ τὴν ἀρτηριακὴ πίεση, τὰ ὑγρὰ τοῦ σώματος, τὴν πυκνότητα νατρίου καὶ καλίου καὶ τὴ διέγερση τῶν συμπαθητικῶν νεύρων τοῦ νεφροῦ.

Τὰ ἀντικρουόμενα εὑρήματα πολλῶν ἐρευνητῶν σχετικὰ μὲ τὴν ἀλληλεπίδραση τοῦ συστήματος ρενίνης—ἀγγειοτενσίνης, τῶν κατεχολαμινῶν, τῆς ἀναισθησίας καὶ τῶν αἱμοδυναμικῶν μεταβολῶν μποροῦν νὰ ἐξηγηθοῦν ἂν πάρουμε σὰν καθοριστικοὺς παράγοντες τὴν κλινικὴ κατάσταση τοῦ ἀσθενοῦς, τὰ ἀρχικὰ ἐπίπεδα δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, τὴν ἄναλο δίαιτα καὶ τὴ θεραπεία μὲ διουρητικὰ (Lappas and Garvas 1978, Lappas 1979, Moss and Lappas 1980). Οἱ παράγοντες αὐτοί, μεμονωμένα ἢ μετὰ ἀπὸ ἀλληλεπίδραση, ἐπηρεάζουν τὴν ἔκκριση ρενίνης, κατεχολαμινῶν καὶ αἱμοδυναμικῶν μεταβολῶν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ἡ ἐργασία αὐτὴ ἔδειξε ὅτι ἡ χορήγηση μεγάλων δόσεων μορφίνης καὶ διαζεπάμης γιὰ τὴν πρόκληση γενικῆς ἀναισθησίας σὲ καρδιοχειρουργικοὺς ἀσθενεῖς, προκαλεῖ αἱμοδυναμικὲς μεταβολές, οἱ ὁποῖες συνοδεύονται ἀπὸ μεταβολὴ τῆς δραστηριότητας τῆς ρενίνης, ἰδιαίτερα ἂν οἱ τιμὲς ἐλέγχου εἶναι αὐξημένες. Ἡ αὔξηση τῆς ρενίνης ἀποδίδεται στὴν ὑπόταση ποὺ εἶχε προ-

κληθεῖ ἀπὸ τὰ ἀναισθητικὰ φάρμακα χωρίς, ὅμως, νὰ ἀποκλείεται ἡ ὕπαρξη καὶ ἄλλων μηχανισμῶν.

Οἱ αἱμοδυναμικὲς μεταβολὲς ποὺ ἐμφανίσθηκαν μετὰ τὴν ἔναρξη τῆς ἐγχειρήσεως μποροῦν νὰ ἀποδοθοῦν σὲ ἐνεργοποίηση τοῦ συμπαθητικο-επινεφριδικοῦ ἄξονα.

Τέλος, ἡ ἀναισθησία μὲ μορφίνη-διαζεπάμη δὲν καταργεῖ τὴν ἀπάντηση τοῦ συστήματος ρενίνης-ἀγγειοτενσίνης στὸ ἐρέθισμα τῆς ὑποτάσεως γιατὶ ἡ PRA αὐξήθηκε καὶ δὲν καταστέλλει τὴ διέγερση τοῦ συμπαθητικο-επινεφριδικοῦ ἄξονα κατὰ τὴν ἐγχείρηση· ὁ ἄξονας αὐτὸς εἶναι ὑπεύθυνος τόσο γιὰ τὴν αὔξηση τῶν κατεχολαμινῶν ὅσο καὶ γιὰ τὴ δραστηριότητα τῆς ρενίνης τοῦ πλάσματος κατὰ τὴν περίοδο αὐτή.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. ,14 Fasc. I, pp. 210-224, 1982

From the Department of Cardiac Anaesthesia
General Hospital Massachoucets
Harvard Medical School U.S.A.

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF HALOTHANE IN PATIENTS WITH CARDIAC DISEASE

by

MELPOMENI REIZOGLOU-ZAVITSANAKI

ABSTRACT

In an attempt to determine the cardiovascular effect of halothane, as a supplement to the common anaesthetic approach premedication, Thiopentone, N_2O, O_2, controlled ventilation, in patients with coronary artery disease, haemodynamic changes, ECG pattern changes, CPK-MB release as well as their relationships were investigated.

Twenty four patients with coronary artery disease were examined. Most of the patients had sustained myocardial infarction in the past, but none of them was presented with left ventricular disfunction.

All patients have been premedicated with morphine and scopolamine.

Anaesthesia was induced with thiopentone (3-6 mg/kg) followed by pancuronium 1 mg/kg and maintained with nitrous oxide-oxygen (1 : 1) halothane (1-2% inspiratory concentration) and controlled ventilation.

One min post induction of anaesthesia, HR, AP_D, PA_D, $\overline{PCW}$ and AP_SXHR increased significantly, SV, SI, LVSWI, RVSWI, and DPTI/SPTI decreased significantly while $\overline{AP}$, SVP, CO, CI, SVR, PVR did not change significantly.

Subsequent haemodynamic measurements following the administration of halothane (less significant increases in heart rate, significant decreases in $\overline{AP}$, APD, SV, SI, SVR, LVSWI, RVSWI, significant decreases in $\overline{PA}$, CO, CI, PVR in some

measurements, unchanged PCW and CVP, decreases in DPTI/SPTI with difference in significance and significant decreases in $HRXAP_S$ product in some measurements) indicated progressive deterioration of myocardial function.

ECG patterns showed improvement of myocardial oxygenation (less ΣST).

Isoenzyme CPK-MB was not detected in patients' serum.

Correlation of our data indicates that halothane administration may cause significant myocardial depression but does not affect subendocardial perfusion to such an extent to cause myocardial ischaemic damage. Furthermore, it seems that with an unknown mechanism it improves the oxygenation of ischaemic areas. Therefore, Halothane can be used safely in patients with coronary artery disease and normal ventricular function.

INTRODUCTION

Halothane has been introduced into anaesthesia in 1956 by Johnstone, Bryce-Smith and O'Brien. Its myocardial depressant effect has been well demonstrated in isolated muscle preparations, animal studies and adult men (Goldberg and Phear, 1968, Eger et al., 1970).

However, studies on the cardiovascular effect of halothane in patients with coronary arteries disease are few (Stoelting et al., 1974, Mallow et al., 1976). Moreover, there are not data of the use of halothane as a supplement to common anaesthesia approach such as thiopentone-relaxant-N_2O-O_2 controlled ventilation.

The purpose of the present study was to investigate the effect of halothane on haemodynamic changes, ECG pattern and CPK-MB release, by using the drug as a supplement to the above mentioned anaesthetic scheme in patients with coronary arteries' disease. Also, an attempt was made to find out if there is any correlation among these parameters during halothane anaesthesia.

SUBJECTS AND METHODS

Twenty four patients with coronary arteries' disease were studied before elective saphenous vein to a coronary-artery by-pass graft operation. All patients belonged to NYHA class II and III, presented with ECG pattern, indicating myocardial ischaemia; most of them had sustained myocardial infarction in the past. They had normal left ventri-

cular filling pressure and no evidence of pulmonary disease.

Premedication for operation included morphine (0.1 mg/kg) and scopolamine (0.3-0.4 mg). When it was necessary, diazepam was given as a supplement.

Anaesthesia was induced with thiopentone (3-6 mg/kg IV) followed by pancuronium (1 mg/kg). The patients were intubated and therafter ventilated with a mixture of oxygen and nitrous oxide (1 : 1) to which halothane was added (1-2% inspired concentration) using a semiclosed system with a CO_2 absorber.

a) *Haemodynamic measurements*

At the time of anaesthesia the following haemodynamic variables were monitored: arterial pressure (AP) through an 18 gauge cannula inserted into a radial artery percutaneously, pulmonary arterial pressure (PAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCW) and central venous pressure (CVP) from a Swan Ganz balloon tip flow-directed catheter introduced percutaneously through an internal jugular vein. Left (LVFP) and right (RVFP) ventricular filling pressure were taken as the mean of the pulmonary capillary wedge and right atrial pressure respectively. Heart rate (HR) was calculated from the ECG tracing. Cardiac outputs (CO) were determined by thermodilution.

Derived haemodynamic variables were computed as follows:

Systemic (SVR) and pulmonary vascular resistance (PVR) expressed as dynes sec cm^{-5}:

$$SVR = \frac{\overline{AP} - \overline{RAP}}{CO} \times 80 \qquad PVR = \frac{\overline{PAP} - \overline{PCW}}{CO} \times 80$$

Cardiac index (CI) was calculated by dividing CO by estimated body surface area. Stroke volume (SV) by dividing CO by heart rate and stroke volume index (SVI) by dividing CI by heart rate. Left (LVS WI) and right (RVSWI) ventricular stroke work index in gram-meter/m^2 was calculated using the formula:

$$LVSWI = \frac{1.36 \times (\overline{AP} - \overline{PCW})}{100} \times SVI$$

$$RVSWI = \frac{1.36 \times (\overline{PAP} - \overline{RAP})}{100} \times SVI$$

The heart rate-systolic arterial pressure product (HRXAPs) was

calculated by multiplication of the heart rate by systolic arterial pressure.

The ratio DPTI/SPTI was calculated by planimetry. Haemodynamic measurements and ECG recording were done before induction of anaesthesia (control values), 1, 5, 10 minutes after induction (thiopentone, pancuronium, N_2O, O_2, Halothane) and 1.5 and 10 minutes after intubation. Pressures and ECG were contineously recorded with 267 BC Sanborn transducers on a Hewlett Packard multi channel recorder.

b) *Electrocardiogram monitoring*

Electrocardiogram was monitored from 18 leads precordial mapping. Severity of ischaemia was assessed by summating ST segments elevations (Σ ST) of the electrocardiogram (Askenazi et al., 1977).

CPK - MB determination:

For early diagnosis of acute myocardial damage before anaesthesia and for six hours post induction, serum samples were analyzed for CPK MB determination (Roe et al., 1972).

Significance was determined by comparison of values obtained before induction with those after induction of anaesthesia. The paired students' test was used for statistical analysis. Results are presented as mean $\pm$ standard error of the mean.

RESULTS

The effects of induction of anaesthesia and halothane inhalation upon haemodynamic variables are summarised in tables 1, 2, 3, 4 and Figs 1, 2, 3, 4.

As the ECG changes of ischaemia is concerned, Σ ST segment was less when halothane was administered, than the pre-halothane values (pre and 1 min post induction). The 10 min post intubation values of summating ST segment indicated almost disappearance of myocardial ischaemia.

CPK-MB isoenjyme was not detected in any patients serum.

TABLE 1.

Haemodynamic changes during anaesthesia.

			Halothane					
			Induction			Intubation		
		Control	1'p ind	5'p ind	10'p ind	1'p int	5'p int	10'p int
HR	mean	59.3	82 2	76 3	66.7	77.9	69.0	64.4
	SD	8.9	12.3	11.6	11.2	13.7	11.7	9.1
	SE	1.8	2.5	2.4	2.3	2.8	2.4	1.9
			p<0.001	p<0.001	0.01>p>0.001	p>0.001	0.01>p>0.001	0.05>p>0.01
			****	****	***	****	***	*
APs	mean	143.0	135.4	107.0	89.3	107.9	99.4	91.0
	SD	23.8	24.2	21.6	11.8	20.4	17.2	10.8
	SE	4.9	4.9	4.4	2.4	4.2	3.5	2.2
			0.1>p>0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
				****	****	****	****	****
AP_D	mean	69.1	75.4	61.4	51.3	63.3	57.0	51.8
	SD	11.3	14.6	12.3	8.5	12.3	9.4	6.6
	SE	2.3	3.0	2.5	1.7	2.5	1.9	1.3
			0.02>p>0.01	0.01>p>0.001	p<0.001	0.05>p>0.01	p<0.001	p<0.001
			**	***	****	*	****	****
AP	mean	95.0	97.8	78.9	65.0	81.0	73.3	66.0
	SD	15.3	18.3	16.0	10.0	15.4	12.2	7.4
	SE	3.1	3.7	3.3	2.0	3.2	2.5	1.5
			0.3>p>0.2	p<0.001	p<0.001	0.01>p>0.001	p<0.001	p<0.001
				****	****	***	****	****
PAs	mean	25.3	25.9	23.2	21.6	25.7	24.1	22.5
	SD	6.0	7.1	6.1	6.1	9.5	9.4	6.3
	SE	1.2	1.5	1.3	1.3	1.9	1.9	1.3
			0.5>p>0.4	0.02>p>0.01	p<0.001	NS	NS	0.02>p>0.01
				**	****			**
PA_D	mean	12.1	14.5	12.3	10.6	14.0	12.4	10.6
	SD	4.0	4.8	5.7	3.8	6.4	5.4	3.4
	SE	0.8	1.0	1.2	0.8	1.3	1.1	0.7
			0.01>p>0.001	NS	0.05>p>0.02	0.2>p>0.1	0.8>p>0.7	0.1>p>0.05
			***		*			

TABLE 2.

Haemodynamic changes during anaesthesia.

			Halothane					
			Induction			Intubation		
		Control	1'p ind	5'p ind	10'p ind	1'p int	5'p int	10'p int
PA	mean	17.4	19.2	16.9	15.0	18.9	17.1	15.3
	SD	4.6	5.9	5.9	4.8	7.4	6.4	4.5
	SE	0.9	1.2	1.2	1.0	1.5	1.3	0.9
			0.05>p>0.02 *	0.5>p>0.4	0.01>p>0.001 ***	0.3>p>0.2	0.9>p>0.8	0.02>p>0.01 ***
PCW	mean	11.2	12.8	11.5	9.9	13.0	12.6	10.5
	SD	4.0	5.0	5.9	3.5	6.8	6.2	3.4
	SE	0.8	1.0	1.2	0.7	1.4	1.3	0.7
			0.05>p>0.02 *	0.8>p>0.7	0.1>p>0.05	0.1>p>0.05	0.3>p>0.2	0.5>p>0.4
CVP	mean	5.0	5.4	5.1	5.5	6.4	6.4	6.1
	SD	2.6	2.6	2.8	2.8	3.6	3.3	2.8
	SE	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6
			0.5>p>0.4	0.9>p>0.8	0.5>p>0.4	0.05>p<0.02 *	0.05>p>0.02 *	0.2>p>0.1
C.O.	mean	5.56	5.82	5.36	4.92	5.16	4.86	4.71
	SD	1.09	0.90	0.98	1.02	1.13	1.10	1.22
	SE	0.22	0.18	0.20	0.21	0.23	0.22	0.25
			0.1>p>0.05	0.4>p>0.3	0.02>p>0.01 **	0.2>p>0.1	0.02>p>0.01 **	0.01>p>0.001 ***
C.I.	mean	2.96	3.11	2.85	2.63	2.76	2.60	2.51
	SD	0.44	0.36	0.43	0.47	0.52	0.51	0.55
	SE	0.09	0.09	0.09	0.10	0.11	0.10	0.11
			0.1>p>0.05	0.4>p>0.3	0.02>p>0.01 **	0.2>p>0.1	0.02>p>0.01 **	0.01>p>0.001 ***
SV	mean	94.0	72.2	71.0	74.7	67.2	71.3	73.3
	SD	14.5	14.4	12.5	14.2	13.1	13.8	15.1
	SE	3.0	2.9	2.6	2.9	2.7	2.8	3.1
			p<0.001 ****	p<0.001 ****	p<0.001 ****	p<0.001 ****	p<0.001 ****	p<0.001 ****

TABLE 3.

Haemodynamic changes during anaesthesia.

		Halothane						
			Induction			Intubation		
		Control	1'p ind	5'p ind	10'p ind	1'p int	5'p int	10'p int
SI	mean	50.3	38.5	37.8	40.0	36.0	38.1	39.2
	SD	6.0	6.5	5.4	6.7	5.9	6.8	6.8
	SE	1.2	1.3	1.1	1.4	1.2	1.4	1.4
			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
			****	****	****	****	****	****
SVR	mean	1339	1308	1132	1008	1194	1146	1078
	SD	319	358	287	276	313	313	302
	SE	65	73	59	56	64	64	62
				0.01>p>	p<0.001	0.02>p>	0.01>p>	p<0.001
				0.001		0.01	0.001	0.001
				***	****	**	***	****
PTR	mean	94.7	91.8	81.2	83.6	82.7	78.3	86.8
	SD	44.9	48.0	34.8	34.4	31.6	30.3	39.5
	SE	9.2	9.8	7.3	7.0	6.5	6.2	8.1
				0.05>p>			0.05>p>	
				0.02			0.02	
				*			*	
LVSWI	mean	57.2	44.0	34.5	30.0	32.5	31.2	29.6
	SD	10.5	7.5	7.0	5.1	8.0	6.0	6.3
	SE	2.1	1.5	1.4	1.0	1.6	1.2	1.3
			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
			****	****	****	****	****	****
RTSWI	mean	8.1	7.0	5.7	5.0	5.6	5.3	5.1
	SD	2.4	3.0	2.9	2.4	2.3	2.6	2.5
	SE	0.5	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
			0.01>p>	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
			0.001					
			****	****	****	****	****	****
HR.APs	mean	8.546	11.254	8.254	6.035	8.539	6.937	5.860
	SD	2.267	3.208	2.700	1.743	2.809	2.124	1.070
	SE	463	667	551	356	593	434	218
			p<0.001		p<0.001		0.02>p>	p<0.001
							0.01	
			****		****		**	****

TABLE 4.

Haemodynamic chonges during anaesthesia.

		Halothane						
			Induction			Intubation		
		Control	1'p ind	5'p ind	10'p ind	1'p int	5'p int	10'p int
DPTI/ SPTI	mean	1.18	0.88	0.94	1.06	0.92	1.00	1.08
	SD	0.29	0.14	0.19	0.22	0.20	0.21	0.22
	SE	0.06	0.03	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05
			p<0.001	p<0.001	0.05>p>0.02	p<0.001	0.05>p>0.02	0.2>p>0.1
			****	****	*	****	*	

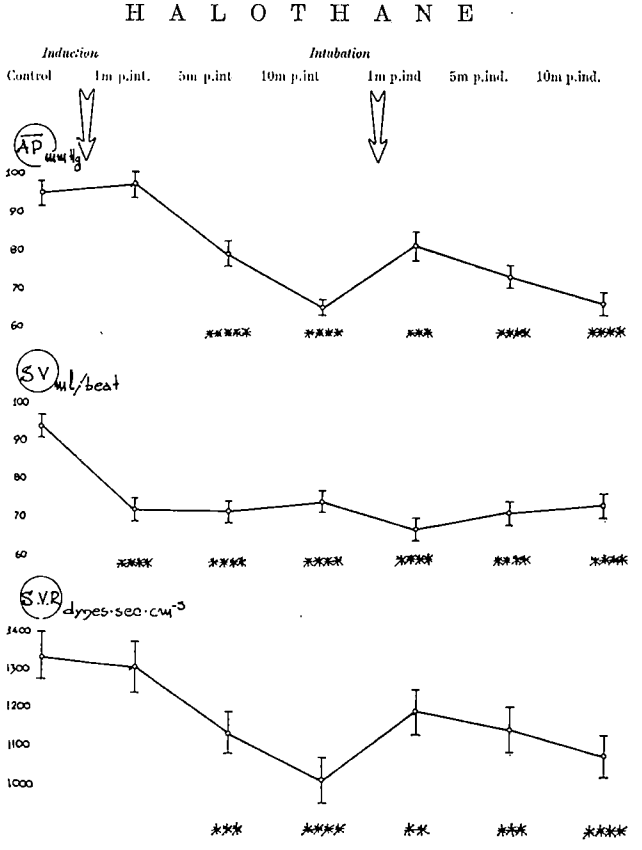


Fig. 1. Haemodynamic curves before and during anaesthesia.

Εἰκ. 1. Αἱμοδυναμικὲς καμπύλες πρὶν καὶ κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας.

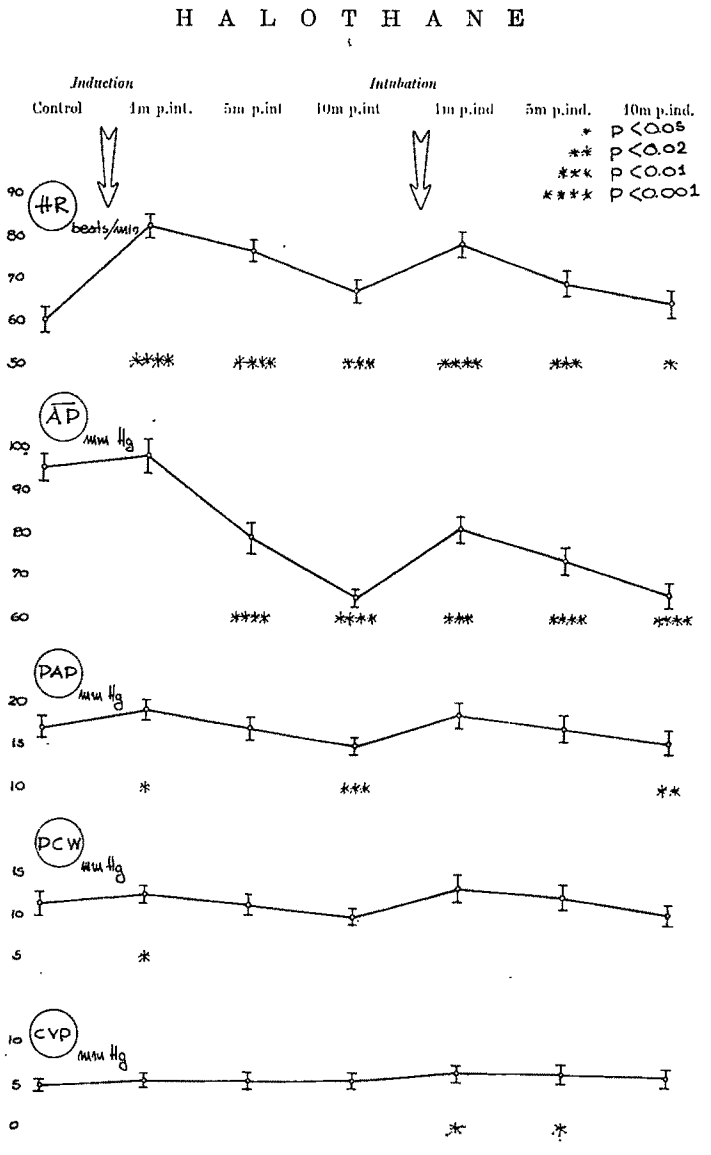


Fig. 2. Haemodynamic curves before and during anaesthesia.

Εἰκ. 2. Αἱμοδυναμικὲς καμπύλες πρὶν καὶ κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας.

H A L O T H A N E

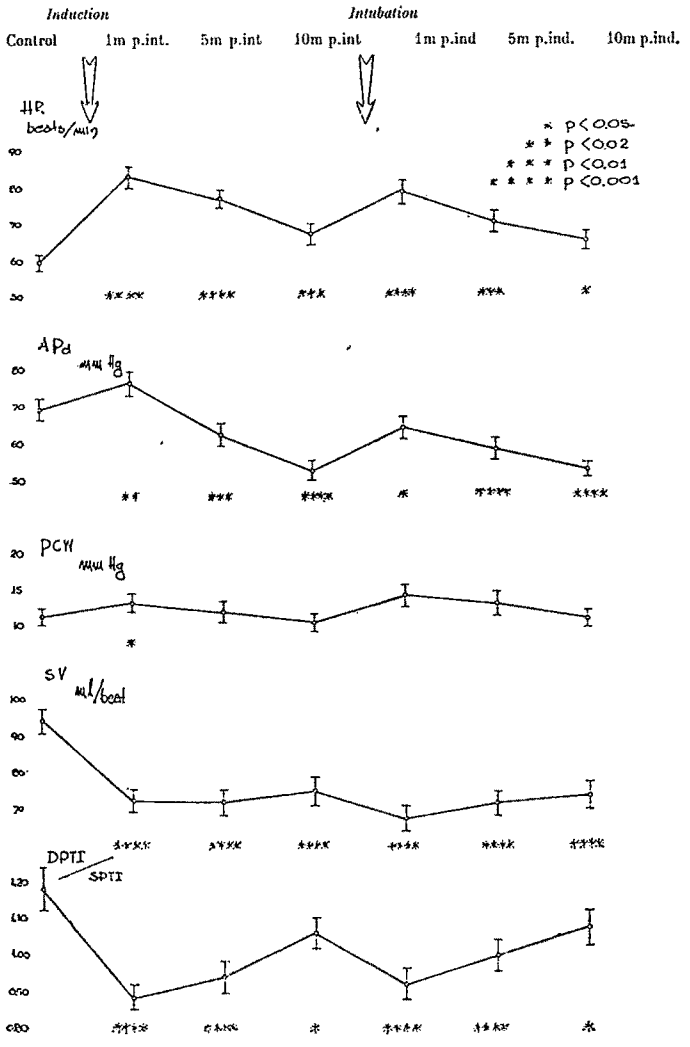


Fig. 3. Haemodynamic curves before and during anaesthesia.

Εἰκ. 3. Αἱμοδυναμικὲς καμπύλες πρὶν καὶ κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας.

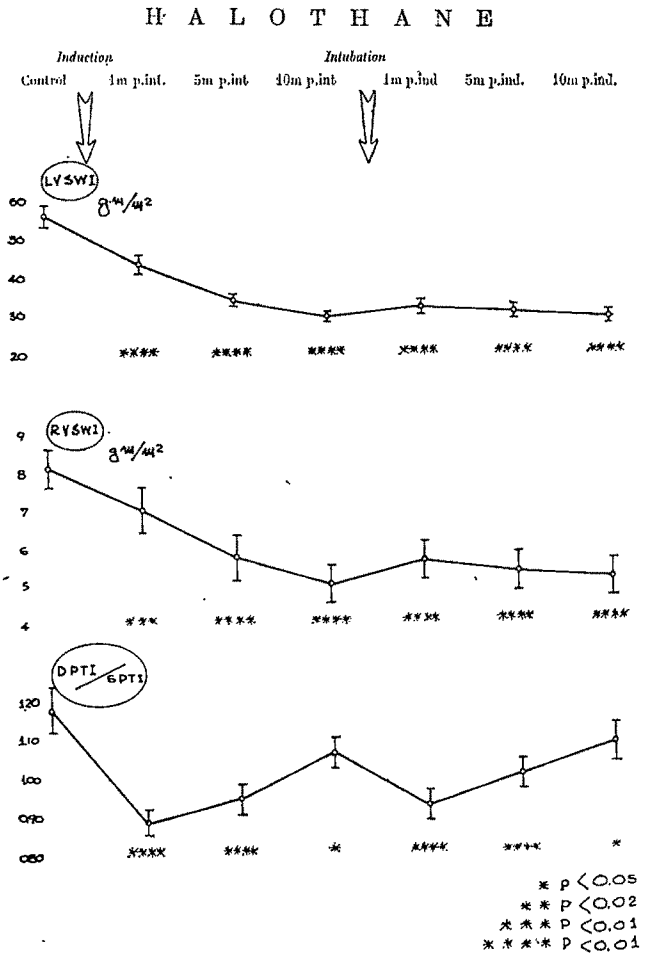


Fig. 4. Haemodynamic curves before and during anaesthesia.
Εἰκ. 4. Αἱμοδυναμικὲς καμπύλες πρὶν καὶ κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας.

DISCUSSION

Pre-induction haemodynamic measurements of $\overline{PCW}$ was within normal range thus indicating that none of the patients was presented with pulmonary artery disease and failing heart (Lappas et al., 1973).

Intravenous injection of thiopentone and pancuronium (1 min post induction measurement) increased significantly HR ($P<0.001$), $\overline{PCW}$ ($P<0.05$), AP_D ($P<0.01$) HRXAPs ($P<0.001$) and decreased significantly SV ($P<0.001$), LVSWI ($P<0.001$), RVSWI ($P<0.01$) and

DPTI/SPTI ($P<0.001$). Heart rate increase is attributed to thiopentone depression of vasomotor reflexes (Bristow et al., 1969) and to the vagolytic effect of pancuronium (Bonta et al., 1968, Kelman and Kennedy, 1971). Injection of thiopentone and pancuronium, also caused progressive increase in AP_D (Stoelting, 1972, Gertel et al., 1972).

Patients ventricular function before anaesthesia (normal $\overline{PCW}$ values) allows to attribute both increase in $\overline{PCW}$ and decrease in SV to myocardial depressant action of thiopentone (Dauchot et al., 1976, Rasmussen and Sörensen, 1975).

Heart rate increase resulted in a significant increase of heart rate-systolic pressure product (HRXAPs). This product has been shown to provide a satisfactory predictor of myocardial oxygen consumption in patients with and without coronary artery disease (Robinson, 1967, Nelson et al., 1974). The HRXAPs increase is correlated with the DPTI/SPTI decrease. The DPTI/SPTI ratio estimates subendocardial perfusion (Philips et al., 1975).

Following halothane administration, we gradually had significant decrease in HR, $\overline{AP}$, SV, SVR, LVSWI, RVSWI, HRXAPs and increase in DPTI/SPTI. DPTI/SPTI almost increased to initial values while $\overline{PCW}$ and CVP did not change significantly.

Haemodynamic changes suggest that halothane anaesthesia in patients with coronary artery disease, causes the same myocardial depression as in healthy patients. In our study, myocardial depression favoured oxygenation of the ischaemic area as indicated by the HRXAPs and DPTI/SPTI values.

Electrocardiographic changes during study indicate that, in fact, halothane improved oxygen supply-demand ratio in the ischaemic area and decreased the severity of ischaemia.

The CPK-MB absence in the serum of patients suggests that the significant decrease in mean arterial pressure caused by halothane did not impair coronary circulation to the subendocardial region to such an extent to cause myocardial ischaemic damage.

Correlation of our findings, -haemodynamic changes, ECG changes and CPK-MB absence during halothane administration - demonstrates that halothane as a supplement to the thiopentone, relaxant, N_2O, O_2, controlled ventilation anaesthesia, has the same effect in patients with coronary artery disease as in the healthy subjects causing myocardial depression. In addition, it improves the oxygenation of ischaemic myocardium.

The improvement of myocardial oxygen balance should be attributed to the effects of halothane upon the major determinants of myocardial oxygen demand, i.e., heart rate, contranctile state, systolic blood pressure and left ventricular volume. Besides, we should not exclude a possible effect on the oxygen supply. It is likely that bradycardia associated with the inhalation of halothane permits some sparing of collateral perfusion pressure during systemic hypotension.

Our findings concede with those of Bland and Lowenstein (1976), who found that the severity of ischaemia was improved in canine experimental myocardial ischaemia during the administration of halothane. Also, these are in accordance with the results of Smith et al., (1980), who induce acute myocardial infarction in dogs. They found that, in the non failing heart, halothane improves the oxygenation in areas of acute myocardial ischaemia.

CONCLUSION

In the present study, the effects of halothane on haemodynamic variables, ECG pattern and CPK-MB release were investigated. The drug was used as a supplement to the premedication, thiopentone, relaxant, N_2O, O_2 method of anaesthesia in patients with coronary artery disease.

It was found that this volatile anaesthetic agent may cause significant myocardial depression, but despite this action it improves the oxygenation of myocardial ischaemic areas. The findings support the clinical impression that halothane is an appropriate agent to be used safely in patients with coronary artery disease and normal ventricular function.

REFERENCES

Askenazi, J., Maroko, P. R., Lesch, M. et al. (1977): Usefulness of ST segment elevations as predictors of electrocardiographic signs of necrosis in patients with acute myocardial infarction. Br. Heart J. 39 : 754-770.

Bland, J. H. L. and *Lowenstein, E.* (1976): Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischaemia in the non-failing canine heart. Anesthesiology 45 : 287-293.

Bonta, I. L., Goorissen, W. M. and *Derkx, F. H.* (1968): Inhibition of vagal receptors in the heart by pancuronium. Eur. J. Pharmacol. 4 : 83.

Bristow, J. D., Prys-Roberts, C., Fischer, A. et al. (1969): Effects of anesthesia on baroreflex control of heart rate in man. Anesthesiology 31 : 422-428.

Dauchot, P. J., Rasmussen, J. P., Nicholson, D. H., Divers, R. T., Katona, P. G., Zollinger, R. M., Knoke, J. D., Kyo, E. M., Gravenstein, J. S. (1976): On-line systolic time intervals during anesthesia in patients with and without heart disease. Anesthesiology 44 : 472-480.

Eger El II, Smith, N. T., Stoelting, R. K., Cullen, D. J., Kadis, L. B. and *Whitcher, C. E.* (1970): Cardiovascular effects of halothane in man. Anesthesiology 32 : 396-409.

Gertel, M., Fox, G. S., Rabow, F. I. and *Graham, D. H.* (1972): The cardiovascular effects of pancuronium bromide during halothane anaesthesia. Can. Anaesth. Soc. J. 19. 6. 599.

Goldberg, A. H., Phear, W. P. C. (1968): Alterations in mechanical properties of heart muscle produced by halothane. J. Pharmacol. EXP Ther. 162 : 101-108, 1968.

Johnstone, Bryce Smith and *O'Brien* (1956): In: Practice of Anaesthesia, Nylie and Churchill-Davidson, Lloyd Look, 1966.

Kelman, G. R. and *Kennedy, B. R.* (1971): Cardiovascular effects of Pancuronium in man. Br. J. Anaesth. 43 : 335.

Lappas, D. G., Lell, W. A., Gabel, J. E. et al. (1973): Indirect measurement of left atrial pressure in surgical patients: Pulmonary capillary wedge and pulmonary atrery diastolic pressures compared with left atrial pressure. Anesthesiology 38 : 394-397.

Mallow, J. E., White, R. D., Cucchiara, R. F. and *Tarhan, S.* (1976): Hemodynamic effects of isoflurane and halothane in patients with coronary artery disease. Anesth. Analg. (Cleve) 55.1, p. 135.

Nelson, R. R., Gobel, F. L., Jorgensen, C. R. et al. (1974): Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. Circulation 50 : 1179-1189.

Philips, P. A., Marty, A. T., Miyamoto, A. M. (1975): A clinical method for detecting subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69 : 30.

Rasmussen, J. P., Sörensen, B. (1975): Cardiac function during halothane and fluroxene anesthesia expressed by systolic time intervals. Acta Anaesthesiol. Scand. 19 : 104-112.

Robinson, B. F. (1967): Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. Circulation 35 : 1073-1083.

Roe, C. R., Limbird, L. E., Wagner, G. S. and *Nerenberg, S. T.* (1972): Combined isoenzyme analysis in the diagnosis of myocardial injury: Application of electrophoretic methods for the detection and quantitation of the creatine phosphocinase M. B. isoenzyme. J. Lab. Clin. Med. 80. 4. 577.

Smith G., Rogers K., Thorburn, J. (1980): Halothane improves the balance of oxygen supply to demand in acute experimental myocardial ischaemia. Br. J. Anaesth. 52 : 577.

Stoelting, R. K. (1972): The hemodynamic effects of pancuronium and D.-Tubocurarine in anaesthetised patients. Anesthesiology 36 : 612.

Stoelting, R. K., Creasser, C. W., Gibbs, P. S., Peterson, C. (1974): Circulatory effects of halothane added to morphine anesthesia in patients with coronary-artery disease. Anesth. Analg. (Cleve.) 53. 3, p. 449.

'Επετηρὶς 'Ιατρικῆς Σχολῆς 'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 225-235, 1982

'Από τὸ 'Αναισθησιολογικὸ Τμῆμα
τοῦ Γενικοῦ Νοσοκομείου Μασσαχουσέτης
'Ιατρικῆς Σχολῆς τοῦ Πανεπιστημίου τοῦ Harvard U.S.A.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΛΟΘΑΝΙΟΥ ΕΠΙ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ὑπὸ

ΜΕΛ. ΡΕΙΖΟΓΛΟΥ-ΖΑΒΙΤΣΑΝΑΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μὲ σκοπὸ νὰ βρεθεῖ ποιὰ εἶναι ἡ ἐπίδραση τοῦ ἁλοθανίου στὸ καρδιαγγειακὸ σύστημα ἀσθενῶν μὲ ἀνεπάρκεια στεφανιαίων, ὅταν χορηγεῖται σὲ συνδυασμὸ μὲ θειοπεντάλη, μυοχαλαρωτικὸ N_2O, O_2 καὶ ἐλεγχόμενο ἀερισμό, ἐρευνήθηκαν αἱμοδυναμικές, ἠλεκτροκαρδιογραφικὲς καὶ ἰσοενζυματικὲς μεταβολὲς (ἐλευθέρωση CPK-MB) ποὺ μπορεῖ νὰ συμβοῦν κατὰ τὴ χορήγησή του. 'Επίσης, ἐλέγχθηκε ἐὰν ὑπάρχει συσχέτιση μεταξὺ τῶν μεταβολῶν αὐτῶν.

Μελετήθηκαν 24 ἀσθενεῖς μὲ ἀνεπάρκεια στεφανιαίων ποὺ δὲν παρουσίαζαν ἐπιβάρυνση τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας. Οἱ περισσότεροι ἀπὸ τοὺς ἀσθενεῖς εἶχαν ὑποστεῖ ἔμφραγμα στὸ παρελθόν.

"Ολοι οἱ ἀσθενεῖς ἔλαβαν γιὰ προνάρκωση μορφίνη καὶ σκοπολαμίνη.

'Η εἰσαγωγὴ στὴν ἀναισθησία ἔγινε μὲ θειοπεντάλη (3-6 χιλ./Χγρ), καὶ στὴ συνέχεια χορηγήθηκε πανκουρόνιο (1 χιλ./Χγρ.), ὑποξείδιο τοῦ ἀζώτου, ὀξυγόνο (σὲ σχέση 1 : 1) καὶ ἁλοθάνιο (1-2% στὸν εἰσπνεόμενο ἀέρα) καὶ ἐφαρμόσθηκε ἐλεγχόμενος ἀερισμός.

"Ενα λεπτὸ μετὰ τὴν εἰσαγωγὴ στὴν ἀναισθησία παρατηρήθηκε σημαντικὴ αὔξηση τῆς συχνότητας τῶν σφύξεων (HR), τῆς διαστολικῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως (AP_D), τῆς διαστολικῆς πνευμονικῆς πιέσεως (PA_D), τῆς πιέσεως τῶν πνευμονικῶν τριχοειδῶν (PCW) καὶ τοῦ γινομένου τῆς συχνότητας τῶν σφύξεων ἐπὶ τὴ συστολικὴ ἀρτηριακὴ πίεση ($HR \times AP_S$) καὶ σημαντικὴ μείωση τοῦ ὄγκου παλμοῦ (SV), τοῦ δείκτου ὄγκου παλμοῦ (SVI), τοῦ κατὰ παλμὸ δείκτου ἔργου τῆς ἀριστερᾶς (LVSWI) καὶ δεξιᾶς (RVSWI) καὶ τοῦ λόγου τοῦ δείκτου χρόνου τῆς διαστολικῆς ἀρ-

τηριακῆς πιέσεως πρὸς τὸν δείκτη χρόνου τῆς συστολικῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως (DPTI/SPTI), ἐνῶ δὲν παρατηρήθηκε σημαντικὴ μεταβολὴ τῆς μέσης ἀρτηριακῆς πιέσεως ($\overline{AP}$), τῆς κεντρικῆς φλεβικῆς πιέσεως (CVP), τῆς καρδιακῆς παροχῆς (CO), τοῦ καρδιακοῦ δείκτου (CI), τῶν περιφερικῶν ἀγγειακῶν ἀντιστάσεων (SVR) καὶ τῶν πνευμονικῶν ἀγγειακῶν ἀντιστάσεων (PVR).

Οἱ ἑπόμενες αἱμοδυναμικὲς μετρήσεις ποὺ ἔγιναν μετὰ τὴ χορήγηση ἁλοθανίου —λιγότερο σημαντικὲς αὐξήσεις τῆς συχνότητας τῶν σφύξεων, σημαντικὴ μείωση τῶν $\overline{AP}$, AP_D, SV, SI, SVR, LVSWI, RVSWI σὲ ὅλες τὶς μετρήσεις, σημαντικὴ μείωση τῶν $\overline{PA}$, CO, CI, PVR σὲ ὁρισμένες μετρήσεις, μὴ σημαντικὴ μεταβολὴ τῶν $\overline{PCW}$ καὶ CVP, σημαντικὴ μείωση τοῦ γινομένου $HR \times AP_S$ σὲ ὁρισμένες μετρήσεις καὶ διαφόρου σημαντικότητας μείωση τοῦ DPTI/SPTI, ἔδειξαν προοδευτικὴ καταστολὴ τοῦ μυοκαρδίου.

Οἱ μεταβολὲς τοῦ ST τοῦ ἠλεκτροκαρδιογραφήματος ἔδειξαν βελτίωση τῆς ὀξυγονώσεως τοῦ μυοκαρδίου (μικρότερο Σ ST).

Τὸ ἰσοένζυμο CPK-MB δὲν ἀνιχνεύθηκε στὸν ὀρὸ τῶν ἀσθενῶν.

Συσχέτιση τῶν ἀποτελεσμάτων μᾶς δείχνει ὅτι ἡ χορήγηση ἁλοθανίου μπορεῖ νὰ προκαλέσει σημαντικὴ καταστολὴ τοῦ μυοκαρδίου, δὲν ἐπηρεάζει ὅμως τὴν ὑπενδοκαρδιακὴ αἱμάτωση σὲ τέτοιο βαθμὸ ποὺ νὰ προκαλεῖ ἰσχαιμικὴ βλάβη. Ἀκόμα, φαίνεται ὅτι μὲ ἕνα ἄγνωστο μηχανισμό, εὐνοεῖ τὴν ὀξυγόνωση ἰσχαιμικῶν περιοχῶν τοῦ μυοκαρδίου.

Συνεπῶς, τὸ ἁλοθάνιο μπορεῖ νὰ χρησιμοποιηθεῖ ἀκίνδυνα σὲ ἀσθενεῖς μὲ ἀνεπάρκεια στεφανιαίων ποὺ δὲν παρουσιάζουν ἐπιβάρυνση τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τὸ ἁλοθάνιο εἰσῆλθε στὴν ἐνάσκηση τῆς ἀναισθησιολογίας τὸ 1956 ἀπὸ τοὺς Johnstone, Bryce-Smith καὶ O'Brien. Ἡ καταταλτική του ἐνέργεια στὸ μυοκάρδιο ἔχει ἀποδειχθῆ τόσο σὲ μεμονωμένο μῦ καὶ σὲ πειραματόζωα ὅσο καὶ στὸν ἄνθρωπο (Goldberg and Phear, 1968, Eger, Smith Stoëlting, Cullen, Kadis and Wicher, 1970).

Παρὰ τὸ πλῆθος τῶν ἐργασιῶν ποὺ ὑπάρχουν καὶ ποὺ ἀφοροῦν τὴν ἐπίδρασή του στὸ κυκλοφορικὸ σύστημα πειραματοζώων καὶ ἀνθρώπων μὲ ὑγιὲς μυοκάρδιο, οἱ μελέτες ποὺ ἀφοροῦν ἀσθενεῖς μὲ ἰσχαιμία μυοκαρδίου συνεπεία ἀθηρωματώσεως εἶναι πολὺ περιορισμένες (Stoëlting, Gibbs, Greasser and

Peterson, 1974, Mallow,White, Cucchiara and Tarhan, 1976). Ἐκτὸς ἀπ' αὐτά, δὲν ὑπάρχουν δεδομένα σχετικὰ μὲ τὴν ἐπίδραση τοῦ ἀλοθανίου ὅταν αὐτὸ χρησιμοποιεῖται σὰν συμπλήρωμα τοῦ συνηθισμένου σχήματος ἀναισθησίας: Θειοπετάλη, μυοχαλαρωτικὸ ὑποξείδιο τοῦ ἀζώτου, Ὀξυγόνο, ἐλεγχόμενος ἀερισμός, σὲ ἀσθενεῖς μὲ ἰσχαιμία μυοκαρδίου.

Σκοπὸς τῆς μελέτης αὐτῆς ἦταν νὰ ἐρευνηθοῦν καὶ νὰ συσχετισθοῦν οἱ αἱμοδυναμικές, ἠλεκτροκαρδιογραφικὲς καὶ ἐνζυματικὲς μεταβολὲς ποὺ μπορεῖ νὰ παρουσιασθοῦν κατὰ τὴ χορήγηση ἀναισθησίας, σὲ ἀσθενεῖς μὲ ἀνεπάρκεια στεφανιαίων, σύμφωνα μὲ τὸ σχῆμα ἀναισθησίας ποὺ ἀναφέρθηκε δηλ. θειοπεντάλη, μυοχαλαρωτικό, ὑποξείδιο τοῦ ἀζώτου, ὀξυγόνο, ἀλοθάνιο, ἐλεγχόμενος ἀερισμός.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 24 ἀσθενεῖς μὲ ἀνεπάρκεια στεφανιαίων ποὺ ἐπρόκειτο νὰ ὑποβληθοῦν σὲ χειρουργικὴ ἐπέμβαση γιὰ ἐπαναιμάτωση τοῦ μυοκαρδίου μὲ τὴ βοήθεια ἀορτοστεφανιαίου φλεβικοῦ μοσχεύματος.

Οἱ ἀσθενεῖς ἀνῆκαν στὴν κατηγορία II καὶ III τῆς ΝΥΗΑ ταξινομήσεως καὶ οἱ περισσότεροι ἐμφάνισαν ἔμφραγμα μυοκαρδίου στὸ παρελθόν. Τὸ ΗΚΓ τῶν ἀσθενῶν παρουσίαζε σημεῖα ἰσχαιμίας μυοκαρδίου, ἡ τελοδιαστολικὴ πίεση τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας ἦταν φυσιολογικὴ καὶ δὲν ὑπῆρχε κλινικὴ ἔνδειξη πνευμονοπαθείας.

Μέθοδος ἀναισθησίας

Σὲ ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς χορηγήθηκε σὰν προνάρκωση μορφίνη (0,1 χιλ/χγρ) καὶ σκοπολαμίνη (0,3-0,4 χιλ) ἐνδομυϊκῶς στὸ θάλαμο καὶ ὅταν κρινόταν ἀπαραίτητο στὸ χειρουργεῖο, πρὶν ἀπὸ τὴν ἔναρξη τῆς ἀναισθησίας, χορηγοῦνταν καὶ διαζεπάμη ἐνδοφλεβίως.

Ἡ εἰσαγωγὴ στὴν ἀναισθησία ἔγινε μὲ ἐνδοφλέβιο χορήγηση θειοπεντάλης (3-6 χιλ/χγρ) καὶ Πανκουρονίου (1 χιλ/χγρ). Μετὰ τὴ διασωλήνωση τῶν ἀσθενῶν ἐφαρμοζόταν ἐλεγχόμενος ἀερισμὸς τῶν πνευμόνων μὲ μίγμα ἀερίων ὀξυγόνου καὶ ὑποξειδίου τοῦ ἀζώτου στὸ ὁποῖο προστίθεταν ἀλοθάνιο σὲ πυκνότητα 1-2%. Ἡ ἀναλογία ὑποξειδίου τοῦ ἀζώτου καὶ ὀξυγόνου ἦταν 1:1 σὲ ἡμίκλειστο σύστημα κατακρατήσεως διοξειδίου τοῦ ἄνθρακος.

Αἱμοδυναμικὲς μετρήσεις

Πρὸ καὶ κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας ἐλέγχονταν οἱ ἀκόλουθες αἱμοδυναμικὲς παράμετροι:

Ἡ ἀρτηριακὴ πίεση (AP) μέσου καθετῆρος πολυεθυλενίου No 18 ποὺ τοποθετήθηκε στὴν κερκιδικὴ ἀρτηρία διαδερμικῶς.

Ἡ πνευμονικὴ ἀρτηριακὴ πίεση (PA), ἡ πίεση τῶν πνευμονικῶν τριχοειδῶν ἢ πίεση ἐξ ἐνσφηνώσεως (PCW), ἡ κεντρικὴ φλεβικὴ πίεση (CVP) ἢ πίεση δεξιοῦ κόλπου (AP), ποὺ μετρήθηκαν μέσου τοῦ καθετῆρος Swan Ganz ὁ ὁποῖος τοποθετήθηκε διαδερμικῶς ἀπὸ τὴν ἔσω σφαγίτιδα.

Ἡ τελοδιαστολικὴ πίεση τῆς ἀριστερᾶς (LVFP) καὶ τῆς δεξιᾶς κοιλίας (RVFP) ἐλήφθησαν σὰν μέσες πιέσεις τῆς πιέσεως τῶν πνευμονικῶν τριχοειδῶν καὶ τῆς πιέσεως τοῦ δεξιοῦ κόλπου ἀντιστοίχως.

Ἡ συχνότητα τῶν σφύξεων (HR) ὑπολογίσθηκε ἀπὸ τὸ ἠλεκτροκαρδιογράφημα.

Ἡ καρδιακὴ παροχὴ (CO) προσδιορίσθηκε μὲ τὴν μέθοδο τῆς θερμοδιαλύσεως.

Ἀπὸ τὶς μετρήσεις τῶν παραμέτρων αὐτῶν ὑπολογίσθηκαν μὲ βάση ὁρισμένους τύπους οἱ ἀκόλουθοι παράμετροι:

Οἱ περιφερικὲς ἀγγειακὲς ἀντιστάσεις (SVR) καὶ οἱ πνευμονικὲς ἀγγειακὲς ἀντιστάσεις (PVR) ποὺ ἐκφράζονται σὲ dynes/sec/cm^{-5} ὡς ἑξῆς:

$$SVR = \frac{\overline{AP} - \overline{RAP}}{CO} \times 80 \qquad PVR = \frac{\overline{PAP} - \overline{PCW}}{CO} \times 80$$

Ὁ καρδιακὸς δείκτης (CI) ὑπολογίσθηκε μὲ διαίρεση τῆς καρδιακῆς παροχῆς διὰ τῆς ἐπιφανείας τοῦ σώματος.

Ὁ ὄγκος παλμοῦ (SV) μὲ διαίρεση τῆς καρδιακῆς παροχῆς διὰ τῆς συχνότητας τῶν σφύξεων.

Ὁ δείκτης ὄγκου παλμοῦ (SVI) μὲ διαίρεση τοῦ καρδιακοῦ δείκτου διὰ τῆς συχνότητας τῶν σφύξεων.

Ὁ κατὰ παλμὸ δείκτης ἔργου τῆς ἀριστερᾶς (LVSWI) καὶ τῆς δεξιᾶς κοιλίας (RVSWI) ποὺ ἐκφράζονται σὲ gram/meter/m^2 ὡς ἑξῆς:

$$LVSWI = \frac{1.36 \times (\overline{AP} - \overline{PCW})}{100} \times SVI$$

$$RVSWI = \frac{1.36 \times (\overline{PAP} - \overline{RAP})}{100} \times SVI$$

Τὸ γινόμενο τῆς συχνότητας τῶν σφύξεων ἐπὶ τὴ συστολικὴ ἀρτηριακὴ πίεση ($HR \times AP_S$) ὑπολογίσθηκε μὲ πολλαπλασιασμὸ τῶν δύο αὐτῶν παραγόντων.

Ὁ λόγος τοῦ DPTI/SPTI (ὁ λόγος τοῦ δείκτου χρόνου διαστολικῆς πιέσεως πρὸς τὸ δείκτη χρόνου συστολικῆς πιέσεως) ὑπολογίσθηκε μὲ πλανομετρία.

Οἱ αἱμοδυναμικὲς μετρήσεις καὶ ἡ καταγραφὴ τοῦ ἠλεκτροκαρδιογραφήματος ἔγιναν ἀμέσως πρὶν ἀπὸ τὴν εἰσαγωγὴ στὴν ἀναισθησία καὶ στὴ συνέχεια στοὺς ἑξῆς χρόνους: 1,5 καὶ 10 λεπτὰ μετὰ τὴν εἰσαγωγὴ καὶ 1,5 καὶ 10 λεπτὰ μετὰ τὴ διασωλήνωση. Ἐπὶ πλέον, οἱ αἱμοδυναμικὲς παράμετροι καὶ τὸ ΗΚΓ καταγράφονταν συνεχῶς σὲ ὀθόνη τηλεοράσεως μέσω μετατροπέων ἐνεργείας (Μετατροπεὺς ἐνεργείας τύπου Sanborn 267 BC καὶ καταγραφέας πολλαπλῶν ἐγγραφῶν τύπου Hewlett Packard).

Ἠλεκτροκαρδιογράφημα

Ὁ ἔλεγχος τοῦ βαθμοῦ ἰσχαιμίας τοῦ μυοκαρδίου ἔγινε μὲ τὴν τοποθέτηση 18 προκαρδίων ἀπαγωγῶν. Ὁ βαθμὸς τῆς ἰσχαιμίας ἐκτιμήθηκε ἀπὸ τὸ ἄθροισμα τῶν μεταβολῶν τοῦ διαστήματος ST (Askenazi, Maroko, Lesch et al 1977).

Προσδιορισμὸς ἰσοενζύμου CPK-MB

Ἡ ἀνεύρεση τοῦ ἰσοενζύμου αὐτοῦ στὸν ὀρὸ τῶν ἀσθενῶν ἀποτελεῖ ἀξιόπιστο διαγνωστικὸ στοιχεῖο ὀξείας ἰσχαιμικῆς βλάβης τοῦ μυοκαρδίου (Roe, Limbird, Wagner and Nerenberg, 1972). Γιὰ τὸ λόγο αὐτό, ἀμέσως πρὶν ἀπὸ τὴν ἀναισθησία καὶ σὲ συνέχεια ἐπὶ 6 ὧρες μετὰ τὴν εἰσαγωγή, ἀποστέλλονταν δείγματα αἵματος τῶν ἀσθενῶν γιὰ ἀνίχνευση ἐνζύμου CPK - MB.

Οἱ τιμὲς τῶν παραμέτρων ποὺ λήφθηκαν μετὰ τὴν ἀναισθησία συγκρίθηκαν μὲ τὶς πρὶν τὴν ἀναισθησία τιμὲς καὶ ὑποβλήθηκαν σὲ ἔλεγχο στατιστικῆς σημαντικότητας μὲ τὴ δοκιμασία Students t test κατὰ ζεύγη. Τὰ ἀποτελέσματα παρουσιάζονται σὰν μέσες τιμὲς ± σταθερὰ ἀπόκλιση τοῦ μέσου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ἡ ἐπίδραση τῆς εἰσαγωγῆς στὴν ἀναισθησία καὶ τοῦ ἀλοθανίου στὶς αἱμοδυναμικὲς παραμέτρους παρουσιάζονται στοὺς πίνακες 1, 2, 3 καὶ στὶς εἰκόνες 1, 2, 3, 4.

Ὅσο ἀφορᾶ τὶς ἐνδείξεις ἰσχαιμίας τοῦ ἠλεκτροκαρδιογραφήματος, τὸ Σ ST ἦταν μικρότερο μετὰ τὴ χορήγηση ἀλοθανίου ἀπὸ ὅτι ἦταν σὲ προηγούμενες καταγραφές. Εἰδικά, στὴ μέτρηση τῶν 10 λεπτῶν μετὰ τὴ διασωλήνωση οἱ τιμὲς τοῦ Σ ST διαστήματος ἔδειγναν σχεδὸν ἐξαφάνιση τῆς ἰσχαιμίας τοῦ μυοκαρδίου.

Ὅσον ἀφορᾶ τις ἐνζυματικὲς μεταβολὲς τὸ ἰσοένζυμο CPK-MB δὲν βρέθηκε σὲ κανένα δεῖγμα ὀροῦ ἀσθενοῦς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Αἱμοδυναμικὲς μεταβολὲς κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας.

			Ἀλοθάνιο					
			Εἰσαγωγὴ			Διασωλήνωση		
		Control	1'p ind	5'p ind	10'p ind	1'p int	5'p int	10'p int
HR	mean	59.3	82.2	76.3	66.7	77.9	69.0	64.4
	SD	8.9	12.3	11.6	11.2	13.7	11.7	9.1
	SE	1.8	2.5	2.4	2.3	2.8	2.4	1.9
			p<0.001	p<0.001	0.01>p>0.001	p>0.001	0.01>p>0.001	0.05>p>0.01
			****	****	***	****	***	*
AP_S	mean	143.0	135.4	107.0	89.3	107.9	99.4	91.0
	SD	23.8	24.2	21.6	11.8	20.4	17.2	10.8
	SE	4.9	4.9	4.4	2.4	4.2	3.5	2.2
			0.1>p>0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
				****	****	****	****	****
AP_D	mean	69.1	75.4	61.4	51.3	63.3	57.0	51.8
	SD	11.3	14.6	12.3	8.5	12.3	9.4	6.6
	SE	2.3	3.0	2.5	1.7	2.5	1.9	1.3
			0.02>p>0.01	0.01>p>0.001	p<0.001	0.05>p>0.01	p<0.001	p<0.001
			**	***	****	*	****	****
AP	mean	95.0	97.8	78.9	65.0	81.0	73.3	66.0
	SD	15.3	18.3	16.0	10.0	15.4	12.2	7.4
	SE	3.1	3.7	3.3	2.0	3.2	2.5	1.5
			0.3>p>0.2	p<0.001	p<0.001	0.01>p>0.001	p>0.001	p<0.001
				****	****	***	****	****
PA_S	mean	25.3	25.9	23.2	21.6	25.7	24.1	22.5
	SD	6.0	7.1	6.1	6.1	9.5	9.4	6.3
	SE	1.2	1.5	1.3	1.3	1.9	1.9	1.3
			0.5>p>0.4	0.02>p>0.01	p<0.001	NS	NS	0.02>p>0.01
				**	****			**
PA_D	mean	12.1	14.5	12.3	10.6	14.0	12.4	10.6
	SD	4.0	4.8	5.7	3.8	6.4	5.4	3.4
	SE	0.8	1.0	1.2	0.8	1.3	1.1	0.7
			0.01>p>0.001	NS	0.05>p>0.02	0.2>p>0.1	0.8>p>0.7	0.1>p>0.05
			***		*			

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Αἱμοδυναμικὲς μεταβολὲς κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας.

			Ἀλοθάνιο					
			Εἰσαγωγὴ			Διασωλήνωση		
		Control	1'p ind	5'p ind	10'p ind	1'p int	5'p int	10'p int
ΑΡ	mean	17.4	19.2	16.9	15.0	18.9	17.1	15.3
	SD	4.6	5.9	5.9	4.8	7.4	6.4	4.5
	SE	0.9	1.2	1.2	1.0	1.5	1.3	0.9
			0.05>p>0.02 *	0.5>p>0.4	0.01>p>0.001 ***	0.3>p>0.2	0.9>p>0.8	0.02>p>0.01 ***
PCW	mean	11.2	12.8	11.5	9.9	13.0	12.6	10.5
	SD	4.0	5.0	5.9	3.5	6.8	6.2	3.4
	SE	0.8	1.0	1.2	0.7	1.4	1.3	0.7
			0.05>p>0.02 *	0.8>p>0.7	0.1>p>0.05	0.1>p>0.05	0.3>p>0.2	0.5>p>0.4
CTP	mean	5.0	5.4	5.1	5.5	6.4	6.4	6.1
	SD	2.6	2.6	2.8	2.8	3.6	3.3	2.8
	SE	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6
			0.5>p>0.4	0.9>p>0.8	0.5>p>0.4	0.05>p>0.02 *	0.05>p>0.02 *	0.2>p>0.1
CO.	mean	5.56	5.82	5.36	4.92	5.16	4.86	4.71
	SD	1.09	0.90	0.98	1.02	1.13	1.10	1.22
	SE	0.22	0.18	0.20	0.21	0.23	0.22	0.25
			0.1>p>0.05	0.4>p>0.3	0.02>p>0.01 **	0.2>p>0.1	0.02>p>0.01 **	0.01>p>0.001 ***
CI.	mean	2.96	3.11	2.85	2.63	2.76	2.60	2.51
	SD	0.44	0.36	0.43	0.47	0.52	0.51	0.55
	SE	0.09	0.09	0.09	0.10	0.11	0.10	0.11
			0.1>p>0.05	0.4>p>0.3	0.02>p>0.01 **	0.2>p>0.1	0.02>p>0.01 **	0.01>p>0.001 ***
SV	mean	94.0	72.2	71.0	74.7	67.2	71.3	73.3
	SD	14.5	14.4	12.5	14.2	13.1	13.8	15.1
	SE	3.0	2.9	2.6	2.9	2.7	2.8	3.1
			p<0.001 ****	p<0.001 ****	p<0.001 ****	p<0.001 ****	p<0.001 ****	p<0.001 ****

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

Αἱμοδυναμικὲς μεταβολὲς κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας.

			Ἀλοθάνιο					
			Εἰσαγωγὴ			Διασωλήνωση		
		Control	1'p ind	5'p ind	10'p ind	1'p int	5'p int	10'p int
SI	mean	50.3	38.5	37.8	40.0	36.0	38.1	39.2
	SD	6.0	6.5	5.4	6.7	5.9	6.8	6.8
	SE	1.2	1.3	1.1	1.4	1.2	1.4	1.4
			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
			****	****	****	****	****	****
SVR	mean	1339	1308	1132	1008	1194	1146	1078
	SD	319	358	287	276	313	313	302
	SE	65	73	59	56	64	64	62
				0.01>p>	p<0.001	0.02>p>	0.01>p>	p<0.001
				0.001		0.01	0.001	
				***	****	**	***	****
PVR	mean	94.7	91.8	81.2	83.6	82.7	78.3	86.8
	SD	44.9	48.0	34.8	34.4	31.6	30.3	39.5
	SE	9.2	9.8	7.3	7.0	6.5	6.2	8.1
				0.05>p>			0.05>p>	
				0.02			0.02	
				*			*	
LVSWI	mean	57.2	44.0	34.5	30.0	32.5	31.2	29.6
	SD	10.5	7.5	7.0	5.1	8.0	6.0	6.3
	SE	2.1	1.5	1.4	1.0	1.6	1.2	1.3
			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
			****	****	****	****	****	****
RVSWI	mean	8.1	7.0	5.7	5.0	5.6	5.3	5.1
	SD	2.4	3.0	2.9	2.4	2.3	2.6	2.5
	SE	0.5	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
			0.01>p>	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
			0.001					
			****	****	****	****	****	****
HR.APs	mean	8.546	11.254	8.254	6.035	8.539	6.937	5.860
	SD	2.267	3.208	2.700	1.743	2.809	2.124	1.070
	SE	463	667	551	356	593	434	218
			p<0.001		p<0.001		0.02>p>	p<0.001
							0.01	
			****		****		**	****

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

Αἱμοδυναμικὲς μεταβολὲς κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἀναισθησίας.

		Control	Ἀλοθάνιο Εἰσαγωγὴ 1'p ind	5'p ind	10'p ind	Διασωλήνωση 1'p int	5'p int	10'p int
)PTI/	mean	1.18	0.88	0.94	1.06	0.92	1.00	1.08
SPTI	SD	0.29	0.14	0.19	0.22	0.20	0.21	0.22
	SE	0.06	0.03	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05
			p<0.001	p<0.001	0.05>p>0.02	p<0.001	0.05>p>0.02	0.2>p>0.1
			****	****	*	****	*	

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οἱ τιμὲς τῆς μέσης πιέσεως τῶν πνευμονικῶν τριχοειδῶν πρὸ τῆς εἰσαγωγῆς ἦταν ἐντὸς τῶν φυσιολογικῶν ὁρίων, στοιχεῖο ποὺ δείχνει ὅτι οἱ ἀσθενεῖς δὲν ἔπασχαν ἀπὸ πνευμονικὴ νόσο καὶ δὲν ὑπῆρχε ἐπιβάρυνση τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας (Lappas, Lell, Gabel et al 1973).

Οἱ μεταβολὲς τοῦ διαστήματος τοῦ ἠλεκτροκαρδιογραφήματος δείχνουν πώς, πράγματι, ἡ χορήγηση ἀλοθανίου βελτίωσε τὴ σχέση προσαγωγῆς-ἀνάγκης ὀξυγόνου στὶς ἰσχαιμικὲς περιοχὲς καὶ μείωσε τὸ βαθμὸ ἰσχαιμίας.

Ἡ μὴ ἀνίχνευση τοῦ ἰσοενζύμου CPK-MB στὸν ὀρὸ τῶν ἀσθενῶν μαρτυρεῖ ὅτι παρὰ τὴν ἔντονη καταστολὴ τοῦ μυοκαρδίου καὶ τὴ σημαντικὴ πτώση τῆς μέσης ἀρτηριακῆς πιέσεως ποὺ προκλήθηκε ἀπὸ τὸ ἀλοθάνιο, δὲν ἐπηρεάστηκε ἡ ὑπενδοκαρδιακὴ αἱμάτωση σὲ τέτοιο σημεῖο ὥστε νὰ προκληθεῖ ἰσχαιμικὴ βλάβη μυοκαρδίου.

Ἀπὸ τὴ μελέτη καὶ συσχέτιση τῶν εὑρημάτων μας, ὅσον ἀφορᾶ τὶς αἱμοδυναμικὲς μεταβολές, τὶς ἠλεκτροκαρδιογραφικὲς μεταβολὲς καὶ τὴν ἀνίχνευση τοῦ ἰσοενζύμου CPK-MB, προκύπτει ὅτι τὸ ἀλοθάνιο, προστιθέμενο ὡς πτητικὸ ἀναισθητικό, στὴ συνήθη μέθοδο ἀναισθησίας, θεοπεντάλη, μυοχαλαρωτικό, N_2O, O_2, ἐλεγχόμενος ἀερισμός, προκαλεῖ τὴν ἴδια καταστολὴ τοῦ μυοκαρδίου ἀσθενῶν μὲ ἀνεπάρκεια στεφανιαίων, ὅπως καὶ στὸ ὑγιὲς μυοκάρδιο καὶ ὅτι, παράλληλα, βελτιώνει τὴν ὀξυγόνωση τοῦ ἰσχαιμικοῦ μυοκαρδίου.

Ἡ βελτίωση τῆς ἰσορροπίας ὀξυγόνου στὸ μυοκάρδιο πρέπει νὰ ἀποδοθεῖ στὴν ἐπίδραση τοῦ ἀλοθανίου ἐπὶ τῶν βασικῶν παραγόντων ποὺ ρυθμίζουν τὶς ἀνάγκες ὀξυγόνου στὸ μυοκάρδιο δηλ., στὴν ἐπίδρασή του στὴ συχνότητα τῶν σφύξεων, στὴ συσταλτικότητα, στὴ συστολικὴ ἀρτηριακὴ πίεση καὶ στὸν

ὄγκο τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας. Ἐπιπλέον, ἐκτὸς ἀπὸ τὴν ἐπίδραση αὐτὴ τοῦ ἀλοθανίου στοὺς βασικοὺς παράγοντες πού ρυθμίζουν τὴν ἀνάγκη ὀξυγόνου, δὲν θὰ πρέπει νὰ ἀποκλεισθεῖ μιὰ πιθανὴ ἐπίδρασή του στὴν προσαγωγὴ ὀξυγόνου στὸ μυοκάρδιο. Ἡ βραδυκαρδία πού συνοδεύει τὴ χορήγηση ἀλοθανίου στοὺς ἀσθενεῖς εἶναι δυνατὸν νὰ αὐξάνει τὴν παράπλευρο κυκλοφορία στὸ μυοκάρδιο κατὰ τὴ διάρκεια τῆς πτώσεως τῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως.

Τὰ εὑρήματά μας συμπίπτουν μὲ τὰ ἀποτελέσματα μελετῶν τῶν Bland and Lowenstein, πού βρῆκαν ὅτι τὸ ἀλοθάνιο, μειώνει τὴν προκληθεῖσα ἰσχαιμία σὲ πειραματόζωα. Ἐπίσης, ἡ διαπίστωση τῆς ὀξυγονώσεως τοῦ μυοκαρδίου, ἐπιβεβαιώθηκε ἀπὸ τοὺς Smith, Rogers and Thorburn (1980) μὲ ἄμεση μέτρηση τῆς ἀντιστάσεως τῶν στεφανιαίων ἀγγείων σὲ πειραματόζωα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ἡ μελέτη αὐτὴ ἐρευνᾶ γιὰ πρώτη φορὰ τὴν ἐπίδραση τοῦ ἀλοθανίου στὶς αἱμοδυναμικὲς παραμέτρους, στὸν τύπο τῶν ἠλεκτροκαρδιογραφικῶν καταγραφῶν καὶ στὴν ἔκλυση ἰσοενζύμων CPK-MB, κατὰ τὴν χορήγησή του σὲ ἀσθενεῖς μὲ ἀνεπάρκεια στεφανιαίων, σὰν ἐπιπρόσθετο ἀναισθητικὸ στὸ σχῆμα ἀναισθησίας: θεοπεντάλη-μυοχαλαρωτικό, N_2O, O_2.

Βρέθηκε ὅτι τὸ πτητικὸ αὐτὸ ἀναισθητικὸ προκαλεῖ μὲν καταστολὴ τοῦ μυοκαρδίου ἀλλὰ παρὰ τὴν ἐνέργειά του αὐτή, συγχρόνως, εὐνοεῖ τὴν ὀξυγόνωση ἰσχαιμικῶν περιοχῶν τοῦ μυοκαρδίου.

Τὰ ἀποτελέσματα τῆς μελέτης ἐνισχύουν τὴν κλινικὴ ἐντύπωση ὅτι τὸ ἀλοθάνιο εἶναι ἀσφαλὲς καὶ κατάλληλο ἀναισθητικὸ γιὰ τὴ χορήγηση ἀναισθησίας σὲ ἀσθενεῖς μὲ ἀνεπάρκεια στεφανιαίων πού δὲν παρουσιάζουν ἐπιβάρυνση τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας.

Μετὰ τὴν ἐνδοφλέβια χορήγηση τῆς θειοπεντάλης καὶ τοῦ πανκουρενίου (μέτρηση 1 λεπτοῦ μετὰ τὴν εἰσαγωγή), παρατηρήθηκε σημαντικὴ αὔξηση τῆς συχνότητος τῶν σφύξεων (HR $p<0.001$), τῆς μέσης πιέσεως τῶν πνευμονικῶν τριχοειδῶν (PCW $p<0.05$), τῆς διαστολικῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως (APO, $p<0.01$), τοῦ γινομένου τῆς συχνότητος τῶν σφύξεων ἐπὶ τὴ συστολικὴ ἀρτηριακὴ πίεση (HR $\times$ AP_S, $P > 0.001$) καὶ σημαντικὴ μείωση τοῦ ὄγκου παλμοῦ (SV, $p<0.001$), τοῦ κατὰ παλμὸ δείκτου ἔργου τῆς ἀριστερᾶς (LVSWI, $p<0.001$) καὶ τῆς δεξιᾶς κοιλίας (RVSWI, $p<0.01$) καὶ τοῦ λόγου τοῦ δείκτου χρόνου τῆς διαστολικῆς πιέσεως πρὸς τὸ δείκτη χρόνου τῆς συστολικῆς πιέσεως (DPTI/SPTI, $p<0.001$).

Ἡ αὔξηση τῆς συχνότητος τῶν σφύξεων ἀποδίδεται στὴ συνέπεια τῆς χορηγήσεως θειοπεντάλης, καταστολὴ τοῦ ἀγγειοκινητικοῦ ἀνταναklαστικοῦ (Bristow, Prys-Roberts, Fisher et al, 1969) καὶ στὴν παρασυμπαθητικο-

λυτικὴ ἐνέργεια τοῦ πανκουρονίου (Bonta Goorissen Derkx. 1968, Kelman and Kennedy, 1971). Ἡ αὔξηση τῆς διαστολικῆς ἀρτηριακῆς πιέσεως ἦταν ἐπίσης ἀποτέλεσμα τῆς χορήγησεως θειοπεντάλης καὶ πανκουρονίου (Stoëlting, 1972, Gertel, Fox, Rodow and Graham, 1972).

Ἡ προεγχειρητικὴ λειτουργικότητα τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας (φυσιολογικὲς τιμὲς τῆς $\overline{PCW}$) ἐπιτρέπει νὰ ἀποδώσουμε τόσο τὴν αὔξηση τῆς $\overline{PCW}$ ὅσο καὶ τὴ μείωση τοῦ ὄγκου παλμοῦ, στὴν καταστολτικὴ ἐνέργεια τῆς θειοπεντάλης ἐπὶ τοῦ μυοκαρδίου (Danchot, et al, 1976, Ransmussen and Sörensen, 1975).

Ἡ αὔξηση τῆς καρδιακῆς συχνότητας εἶχε σὰν ἀποτέλεσμα τὴν αὔξηση τοῦ γινομένου τῆς συχνότητος τῶν σφύξεών ἐπὶ τὴ συστολικὴ ἀρτηριακὴ πίεση ($HR \times AP_S$). Τὸ γινόμενο αὐτὸ εἶναι παραδεκτὸ σὰν ἔμμεσος δείκτης καταναλώσεως ὀξυγόνου ἀπὸ τὸ μυοκάρδιο καὶ αὐτὸ ἰσχύει τόσο γιὰ ἀσθενεῖς μὲ ὑγιὲς μυοκάρδιο ὅσο καὶ γιὰ ἀσθενεῖς μὲ ἀνεπάρκεια στεφανιαίων (Robinson 1967, Nelson, Gobel, Jorgensen et al 1974). Ἡ αὔξηση τοῦ $HR \times AP_S$ συνδυάζεται μὲ τὴ μείωση τοῦ DPTI/SPTI. Ἡ παράμετρος αὐτή, DPTI/SPTI, ἐπιτρέπει τὴν ἐκτίμηση τῆς ἐπάρκειας τῆς ὑπενδοκαρδιακῆς αἱματώσεως (Philips, Marty and Miyamoto, 1975).

Στὶς ἑπόμενες αἱμοδυναμικὲς μετρήσεις, μετὰ τὴν εἰσαγωγὴ τοῦ ἁλοθανίου, εἴχαμε βαθμιαία μείωση τῆς συχνότητας τῶν σφύξεων, σημαντικὴ πτώση τῶν $\overline{AP}$, SV, SVR, LVSWI, RVSWI σὲ ὅλες τὶς μετρήσεις, σημαντικὴ πτώση τοῦ $HR \times AP_S$ σὲ ὁρισμένες μετρήσεις καὶ αὔξηση τοῦ DPTI/SPTI μέχρι σχεδὸν ἐπανόδου στὶς ἀρχικὲς τιμές, ἐνῶ οἱ τιμὲς τῶν $\overline{PCW}$ καὶ CVP δὲν παρουσίασαν σημαντικὲς μεταβολές.

Οἱ αἱμοδυναμικὲς μεταβολὲς δείχνουν ὅτι ἡ χορήγηση ἁλοθανίου σὲ ἀσθενεῖς μὲ ἀνεπάρκεια στεφανιαίων ἔχει καταστολτικὴ ἐνέργεια ἐπὶ τοῦ μυοκαρδίου ὅπως συμβαίνει καὶ σὲ ἄτομα μὲ ὑγιὲς μυοκάρδιο. Ἀπὸ τὴ μελέτη τῶν αἱμοδυναμικῶν μεταβολῶν προκύπτει ὅτι ἡ καταστολὴ τοῦ μυοκαρδίου εὐνοεῖ παράλληλα τὴν ὀξυγόνωση αὐτοῦ. Ἡ βελτίωση τῆς ὀξυγονώσεως δείχνεται ἀπὸ τὴ συσχέτιση τῶν τιμῶν $HR \times AP_S$ καὶ DPTI/SPTI σὲ σύγχρονες μετρήσεις.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 236-245, 1982

From the Clinical Research Center
State University of New York
Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, U.S.A.

RESULTS OF LONG TERM THERAPY OF RENAL OSTEODYSTROPHY WITH 1,25-DIHYDROXYCHOLECALCIFEROL IN PATIENTS ON HAEMODIALYSIS

by

AVRAAM AVRAMIDES

ABSTRACT

In ten patients, 27-65 years old, with renal osteodystrophy sustained on chronic haemodialysis, a therapy with 1,25-dihydroxycholecalciferol² (1,25(OH)₂D₃) was initiated in order to evaluate the long term action of this metabolite on the osteodystrophy process. This treatment resulted in improvement of intestinal calcium absorption, reduction of the elevated serum, alkaline phosphatase and parathormone levels, reduction of the signs of osteitis fibrosa and, to a lesser extent, of osteomalacia as proved by sequential bone biopsies and stabilization of the radiologic findings. A further study of the levels of RTH after renaltransplantation was performed in 5 other patients. It was found that a certain portion of the elevated RTH in patients with renal osteodystrophy is due to the inadequate degradation of the RTH molecule by the failing kidney.

INTRODUCTION

Renal Osteodystrophy in patients on chronic haemodialysis is considered to be a consequence of hyperphosphataemia (Slatopolsky et al., 1972) and inadequate production of 1,25 dihydroxycholecalciferol (DeLuca, 1976) (1,25 $(OH)_2$ D_3). In chronic renal insufficiency, these factors (among others) lead to hypocalcaemia (due toinadequate absorption of the dietary calcium) which leads to increased secretion

of parathormone. The hyperparathyroidism that ensues, leads to mobilization of calcium from the bone and correction of hypocalcaemia at the expense of bones. The present study represents a therapy program with 1,25 Dihydroxycholecalciferol for patients with renal osteodystrophy in an effort to correct all these adaptive changes (secondary hyperparathyroidism).

This study was supported by Grant RR-318 from the General Clinical Research Centers Program of the Division of Research Resources, National Institutes of Health and a Grant from the Hoffman La Roche Pharmaceutical Company.

Studies using this metabolite of Vitamin D ($1,25(OH)_2D_3$) were limited (Brickman et al., 1972, Brickman et al., 1974, Brickman et al., 1976), both in number and duration of therapy whereas, the use of I_a OHD_3 had already been studied more extensively (Junor et al., 1977, Kanis et al., 1977, Ellis et al., 1977, Pierides et al., 1977, Madsen et al., 1977). Eventhough, theoretically, both metabolites should have similar effects, due to the fact that I_a OHD_3, after ingestion is further activated in the liver (hydroxylated in the 25th position); this is a process that remains intact even in uremic patients (Mawer et al., 1975). However, the finding of Pierides et al., that the 25 hydroxylation of I_a $(OH)_2$ D_3 may be defective in certain conditions, such as in patients taking antiepileptic drugs, leads to the hypothesis that the effects of these two metabolites may not be identical in all patients. The present study was undertaken in order to explore the long term therapy results of $1,25$ $(OH)_2D_3$ on the biochemical, clinical, histological and radiologic findings of renal osteodystrophy and srtaed in 1976 and completed at the end of 1978.

The findings of this work, as well as those of the second part concerning the effect of renal transplantation on the parathormone levels, were submitted as a treatise to the Medical Faculty of The Aristotelian University of Thessaloniki, Greece.

A permission was given by Professor Alan Josephon, Director of the Clinical Research Center for this work to be submitted as a treatise to the Medical School of Aristotelian University of Thessaloniki.

PATIENTS AND MATERIAL

Ten patients, (7 men and 3 women), 27 to 65 years old with chronic renal insufficiency and signs of renal osteodystrophy, (bone fractures, pain in bones and weakness), were treated with $1,25$ $(OH)_2D_3$. All pa-

tients were on chronic haemodialysis (three times a week) except one (patient VIII), who was in stable condition and maintained on diet alone. The haemodialysis fluid contained 2,5 mEq/l to 3,5 mEq/l calcium. The etiology of the chronic renal insufficiency was chronic glomerulonephritis (5 cases), polycystic kidneys (1 case), Alport syndrome (1 case), nephrotic syndrome (1 case), and cystinosis (1 case).

Table 1 gives the clinical data of the ten patients examined. The interval from the beginning of the haemodialysis to the manifestation of the renal insufficiency, ranged from 1 to eight years. All patients were treated in the Clinical Research Center of the State University of New York. The patients with the chronic renal insufficiency and renal osteodystrophy had a thorough clinical and X-ray examination which were repeated one and two years later.

A bone biopsy (from the anterior iliac spine) with a Sacher-Nordin Trockar needle was performed in each patient before treatment and was repeated six months, one year and two years after the beginning of the therapy. Calcium, phosphate, magnesium and parathormone in the blood were tested three times before the therapy and repeated every month after the treatment. Examination of the urea, creatinine, and electrolytes in the blood, as well as liver function tests, were performed before the treatment and every six months after the therapy.

The patient, who was not sustained on chronic haemodialysis, remained for six weeks in the Research Center where a study of metabolic balance of the calcium and other elements was performed. This patient was put on a constant metabolic diet according to the Albrightand Reifenstein method. Specimen of the urine and feces were analysed in four periods and each period contained collections of seven days. The first two periods of study (14 days of investigation) were performed before the therapy and the two other periods (14 days of investigation) during the therapy.

The analysis of an aliquot of the diet and of the discharges (urine and feces) as well as that of the drugs, was carried out after their homogenisation and combustion in the oven. The ash was then diluted again in a dilute solution of hydrochloric acid.

The assays of the above mentioned elements and of the total nitrogen as well as of the hydroxyproline in the urine, were performed from specimen taken out of the total amount collected in seven days. A change was regarded significant if it was above 10% of the examined elements in the diet.

In all patients with renal insufficiency and osteodystrophy, so-

TABLE 1.

Patient	Sex	Age	Cause of Chronic Renal failure	Duration of Symptoms (yrs)	Years on haemodialysis	Coexisting Illness	Pain	Muscle weakness (1-4+)	Calcium content of dialysate	Additional information
I	M	27	Nephrotic syndrome	1	5	Hypertension (HPN)	legs, feet	3+	3.5	2 more brothers with Alport syndrome
II	M	31	Alport syndrome	1/4	5	Deafness (HPN)	ankles tibiae hips	2+	3.5	
III	M	29	Chronic glomero lonephritis (GN)	½	2	HPN Congrestive heart failure	wrists ankles ribs	2+	2,5 mEq/1	
IV	M	28	Chronic GN	2	9	HPN Congestive heart failure	tibiae	2+	3.5	
V	M	46	Cystinuria	1	3	—	ankles	1+	3.5	
VI	F	50	Chronic GN	8	8	Psoriasis osteoarthritis	back hips	2+	2,5 mEq/1	Parathyroidectomy 1969 Parathyroidectomy 1974
VII	F	56	Chronic GN	1	3	—	feet tibiae hips thighs	2+	2,5 mE/1	Cadaveric kidney transplant 1973 (twice) Rejection in a few months
VIII	M	65	Hydronephrosis	1	—	Rheumatoid arthritis	back	1+	3.5	
IX	F	44	Polycystic kidneys	1	1½	—	tibiae	3+	3.5	
X	M	32	Chronic GN	8	10	—	feet	0	3.5	Parathyroidectomy 1968 Parathyroidectomy 1975

dium, potassium, CO_2 inorganic phosphate, creatinine and alkaline phosphatase were assayed by the automated method which has a $\pm$ 1% accuracy. Calcium and magnesium were assayed by atomic absorption spectophotometry (Perkin-Elmer) which is also a $\pm$ 1% accurate. Nitrogen was assayed by the Kjeldahl method, and the total hydroxyproline of the urine by the Bergman and Loxley method.

The parathormone assay in the blood was carried out by a radioimmunoassay method using bovine parathormone, (Inolex Corporation, Glenwood, Illinois) with jodination with I^{131}. The antiserum was produced by injection of bovine parathormone on guinea-pigs (Wellcome Laboratories, London, U.K. LOT AS 211/32). This antiserum recognises the portion 1-34 of parathormone.

After the initial studies, patients were treated with 1,25 $(OH)_2D_3$ using in the beginning a 0,5 mcg oral dose daily. This dose was subsequently increased further (up to 2 mcg in one patient) in order to reach gradually the point of not producing hypercalcaemia.

A further group of 5 patients who underwent renal transplantation was studied. This group gave more information about the increase of parathormone in renal osteodystrophy and the influence of the transplanted kidney on the levels of parathormone. Measurements of Ca, P, creatinine and parathormone were carried out before transplantation and also, at 4 hr intervals after transplantation.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the investigation are as follows:

The alkaline phosphatase in the blood was increased in all patients before therapy, in the rate of 30-900% over the normal values, and significantly decreased in all patients after therapy. In seven out of the ten patients the alkaline phosphatase reached normal levels after 3-6 months of therapy and remained in the normal range during the whole period of therapy. In the three other patients the alkaline phosphatase levels were decreased but remained above the physiological level.

The levels of calcium in the blood were in the lowest normal level in all patients before the therapy and were slightly increased by the therapy. In all patients a slight hypercalcaemia was noted at some point of their therapy, but it subsided by discontinuing the therapy for 1-3 days and then restarting it at a reduced dose. This hypercalcaemia was mostly asymptomatic. Only in one case there appeared a redness of the conjuctiva.

The increase of the calcium in the blood was probably due to its increased absorption from the intestinal mucosa as was also evident from the balance data of patient VIII.

The parathormone in the blood was increased in all patients before therapy 2-15 times over the normal range and was decreased by the therapy. In five patients PTH reached the normal levels and in the other five patients it was significantly lowered but remained above normal range. The reduction of the parathormone levels in all patients appeared 3-6 months after the onset of the therapy. With the exception of one patient, all the other patients showed a small increase of phosphate and of magnesium in the blood during the therapy. An example of the effects of therapy on the biochemical parameters is given in Fig. 1.

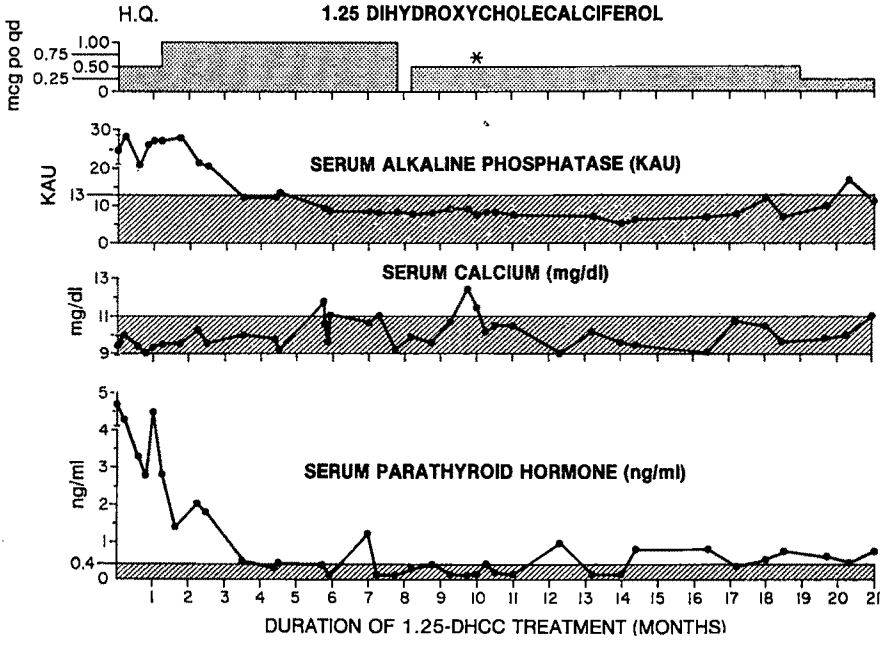


Fig. 1. Diagrams show the parathormone levels in patients after theropy.

Εἰκ. 1. Διαγράμματα ἐμφανίζοντα τὰ ἐπίπεδα τῆς παραθορμόνης σὲ ἀσθενεῖς μετὰ τὴ θεραπεία.

The X-ray examination revealed a halting of the progress of bone lesions if not a significant improvement of these lesions. Those patients, who stopped their therapy, showed a deterioration of the lesions in the bones. The bone biopsy revealed an improvement of the osteolytic

process after the therapy. The osteoclastic resorption, representing the severity of the secondary hyperparathyroidism and measured by the number of osteoclasts, was clearly diminished.

In general, all patients tolerated the therapy well. As complications, some episodes of slight hypercalcemia (serum Calcium 11-12 mg%) appeared in all patients, but, as mentioned above, this was temporary

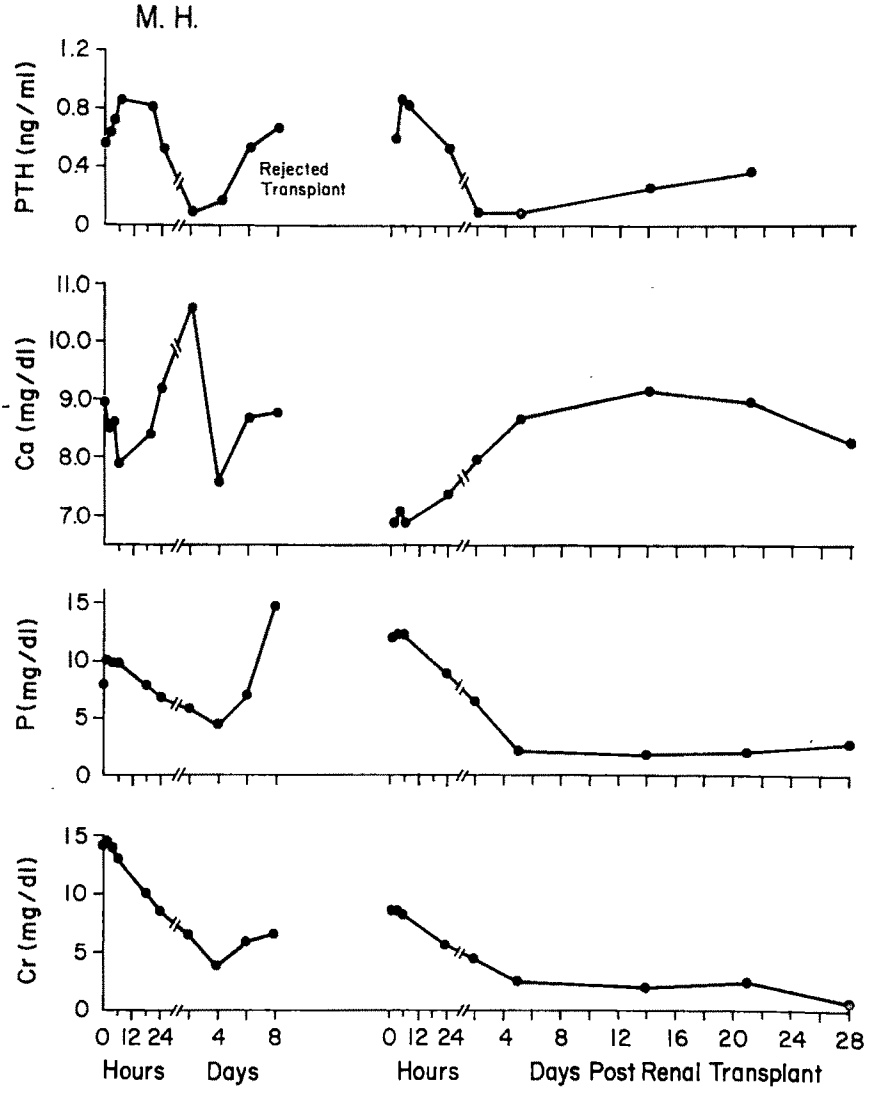


Fig. 2. Diagrams show the decline of PTH after kidney transplanted.

Εἰκ. 2. Διαγράμματα ἐμφανίζοντα τὴν πτώση τῆς PTH μετὰ ἀπὸ μεταμόσχευση νεφροῦ.

without any significant symptoms and subsided after discontinuation of the therapy for 1-3 days.

Another possible complication of the therapy was cataracts in two patients which appeared during the therapy although this could be also attributed to the renal insufficiency. Red eyes was another complication and appeared in one patient. The opthalmologist's diagnosis was episcleritis and its occurrence was not attributed to the therapy.

Two patients had a pain in the upper abdomen associated with increase of the amylase in the serum, indicating a pancreatitis but these symptoms disappeared without any interruption of the therapy.

The second part of the study helped us more to understand the central role of the failing kidney on the elevation of PTH levels in renal failure as it has been suggested by Preitag et al. (1978). It has been demonstrated that a certain portion of the circulating PTH, as it is measured by radioimmunoassay, is due not only to oversecretion by the parathyroid glands but also to the inadequate removal of certain fragments of the PTH molecule by the kidney. Figure 2 patient (MH) shows the rapid decline of PTH levels after a successful kidney transplant and the subsequent increase in these levels when the transplant was rejected. These findings can only be explained if we understand the central role the kidney plays in the peripheral metabolism of PTH.

CONCLUSION

In this study, the long term use of 1,25 $(OH)_2D_3$ in ten patients with renal osteodystrophy resulted in:

(a) Improvement in the absorption of Calcium from the intestine (results of the calcium balance on patient VIII), (b) decrease in serum alkaline phosphatase in all patients with achievement of normal values in the majority of them (7 out of 10), (c) decrease in parathormone levels in all patients with achievement of normal values in 5 out of 10, (d) mild increase in serum calcium (it must be noted that special care was given, so that the calcium should not increase above the normal range), (e) moderate increase in serum phosphorus and magnesium, (f) clinical improvement (diminution of pain, sense of well being, ability to walk better) which was considerable in the majority of patients (8 out of 10), (g) improvement in the radiologic picture in some of the patients, but what is even more important, deterioration of the radiologic picture in those patients that discontinued therapy, (h) improve-

ment in the histologic picture of the bone biopsy (reduction of the osteoclastic absorption and to a certain extent of the osteoid).

According to the above described findings, it could be assumed that therapy of renal osteodystrophy with 1,25 $(OH)_2D_3$ has a beneficial effect on the course of renal osteodystrophy with clinical improvement, reduction in parathormone and alkaline phosphatase levels and halting of radiologic deterioration with occasional reversion of these lesions. As far as the histological changes of the bone are concerned, there is certainly improvement in osteoclastic resorption and, to a lesser extent, in osteomalacia, but a reversal of these changes to normal histology can not be achieved with 1,25 $(OH)_2D_3$ alone. This suggests that other metabolites of Vitamin D could also be involved in the mechanism of the development of renal osteodystrophy.

REFERENCES

Brickman, A. S., Coburn, J. W., Norman, A. W. (1972): Action of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of Vitamin D, in uremic man. New Eng. J. of Med., vol. 287, no. 18, pp. 891-895.

Brickman, A. S., Coburn, J. W., Massry, S. G., Norman, A. W. (1974):1,25-dihydroxyvitamin D_3 in normal man and patients with renal failure. Annals of Int. Med. 80 : 161-168.

Brickman, A. S., Sherrard, D. J., Jowsey, J., Singer, P. R., et al. (1974): 1,25-dihydroxycholecalciferol. Effect on skeletal lesions and plasma parathyroid hormone levels in uremic osteodystrophy. Arch. Intern. Med. 134 : 883-888.

DeLuca, H. P. (1976): Recent advantages in our understanding of the Vitamin D endocrine system. J. Lab. Clin. Med. 87 : 7.

Ellis, H. A., Pierides, A. M., Feest, T. G., Ward, M. D. and *Kerr, D. N. S.* (1977): Histopathology of renal osteodystrophy with particular references to the effects of 1 a-Hydroxyvitamin D_3 in patients treated by long term haemodialysis. Clinical Endocrinology. 7 : 31s-38s.

Junor, B. J. R. and *Catto, G. D. R.* (1977): The effect of 1 a-Hydroxyvitamin D_3 on calcium and mineral content of bone in renal osteodystrophy. Clinical Endocrinology 7 : 131s-138s.

Kanis, J. A., Russell, R. G. G., Naik, R. B., Earnshaw, M., Smith, R., Heynen, G. and *Woods, C. G.* (1977): Factors influencing the response to a a-Hydroxyvitamin D_3 in patients with renal bone disease. Clin. Endoc. 7 : 51s-57s.

Madsen, S. and *Olgaard, K.* (1977): The effect of 1 a-Hydroxyvitamin D_3 in patients with chronic renal failure, with particular emphasis on the renal handling of phosphate. Clinical Endocrinology. 85s-89s.

Mawer, B. B., Backhouse, J., Hill, L. F., Lumb, G. A., De Silva, P., Taylor, C. M., Stanbury, S. W. (1975): Vitamin D metabolism and parathyroid function in man. Clin. Sci. Mole. Med. 48 : 349.

Pierides, A. M., Ellis, H. A., Simpson, W., Cook, D. and *Kerr, D. N. S.* (1977): The effect of 1 a-Hydroxyvitamin D_3 in pre-dialysis renal bone disease. Clinical Endocrinology. 7 : 109s-116s.

Preitag, J., Martin, K. J., Hruska, K. A., Anderson, C. et al. (1978): Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. New Eng. J. of Med. Vol. 298, No. 1, pp. 29-32.

Slatopolsky, E., Caglar, S., Gradowska, L. et al. (1972): On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using «proportional reduction» of dietary phosphorus intake. Kidney Int. 2 : 147-51.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 246-252, 1982

Ἀπὸ τὸ Κέντρο Κλινικῶν Ἐρευνῶν State University of New York Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, U.S.A.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΟΣΤΕΟΔΥΣΦΟΡΙΑΣ ΜΕ 1,25 ΔΙΥΔΡΟΞΥΧΟΛΗΚΟΛΣΙΦΕΡΟΛΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

Ὑπὸ

ΑΒΡΑΑΜ ΑΒΡΑΜΙΔΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σὲ 10 ἀσθενεῖς (27-65 ἐτῶν) μὲ νεφρικὴ ὀστεοδυσφορία ποὺ ὑποβάλλονται σὲ χρονία αἱμοδιάλυση ἔγινε θεραπεία μὲ 1,25 διϋδροξυχοληκολσιφερόλη μὲ τὸ σκοπὸ νὰ ἀξιολογηθεῖ ἡ μακροπρόθεσμη ἐπίδραση αὐτοῦ τοῦ μεταβολίτου στὴν ἐξεργασία τῆς ὀστεοδυσφορίας. Ἡ θεραπεία αὐτὴ κατέληξε σὲ βελτίωση τῆς ἐντερικῆς ἀπορροφήσεως τοῦ ἀσβεστίου, σὲ μείωση τῆς αὐξημένης ἀλκαλικῆς φωσφατάσης τοῦ ὀροῦ καὶ τῆς τιμῆς τῆς παραθορμόνης, σὲ μείωση τῶν φαινομένων τῆς ἰνώδους ὀστεΐτιδος καὶ σὲ μικρότερο βαθμὸ τῆς ὀστεομαλακίας, ὅπως ἀποδείχτηκε ἀπὸ τὶς βιοψίες τῶν ὀστῶν καὶ τῆς σταθεροποιήσεως τῶν ἀκτινολογικῶν εὑρημάτων. Μία ἄλλη μελέτη ἔγινε ἐπὶ τῆς τιμῆς τῆς PTH μετὰ ἀπὸ μεταμόσχευση νεφροῦ σὲ 5 ἀσθενεῖς καὶ βρέθηκε ὅτι ἕνα ὁρισμένο τμῆμα τῆς αὐξημένης PTH σὲ ἀσθενεῖς μὲ νεφρικὴ ὀστεοδυστροφία, ὀφείλεται σὲ ἀκατάλληλη ὑποβάθμιση τοῦ μορίου PTH ἀπὸ τὸν ἐλλείποντα νεφρό.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ἡ νεφρικὴ ὀστεοδυστροφία σὲ ἀσθενεῖς σὲ χρόνια αἱμοκάθαρση θεωρεῖται συνέπεια τῆς ὑπερφωσφαταιμίας (Slatopolsky et al., 1972) καὶ τῆς ἀνεπαρκοῦς παραγωγῆς τῆς 1,25 διϋδροξυχοληκολσιφερόλης [$1,25(pH)_2D_3$] (Deluca, 1976).

Στὴ χρόνια νεφρικὴ ἀνεπάρκεια οἱ παράγοντες αὐτοὶ (ἀνάμεσα σὲ ἄλλους) ὁδηγοῦν σὲ ὑπασβεστιαιμία (λόγω ἀνεπαρκοῦς ἀπορρόφησης τοῦ ἀσβε-

στίου τῆς δίαιτας) ποὺ διεγείρει τὴν αὐξημένη ἔκκριση παραθορμόνης. Ἔτσι, δημιουργεῖται ὑπερπαραθυρεοειδισμὸς μὲ κινητοποίηση ἀσβεστίου ἀπὸ τὰ ὀστὰ καὶ διόρθωση τῆς ὑπασβεστιαιμίας σὲ βάρος, ὅμως, τῶν ὀστῶν. Ἡ ἐργασία αὐτὴ ἀποτελεῖ ἕνα θεραπευτικὸ πρόγραμμα μὲ 1,25 $(OH)_2D_3$ γιὰ ἀσθενεῖς μὲ νεφρικὴ ὀστεοδυστροφία, στὴν προσπάθεια νὰ ἀναστραφοῦν ὅλες αὐτὲς οἱ προσαρμοστικὲς μεταβολὲς (δευτεροπαθὴς ὑπερπαραθυρεοειδισμός).

Ἡ ἐργασία αὐτὴ ἔγινε μὲ τὴ βοήθεια τοῦ Grant RR-318 ἀπὸ τὸ Πρόγραμμα τῶν Γενικῶν Κλινικῶν Ἐρευνητικῶν Κέντρων, παράρτημα τῆς Διεύθυνσης Ἐρευνητικῶν προγραμμάτων τοῦ Ἐθνικοῦ Ἰνστιτούτου Ὑγείας καθὼς καὶ μὲ τὴ βοήθεια ἀπὸ τὴν Φαρμακευτικὴ Ἑταιρεία Hoffman La Roche.

Οἱ ἔρευνες μὲ τὴ χρήση αὐτοῦ τοῦ μεταβολίτου τῆς βιταμίνης D [1,25 $(OH)_2D_3$] ἦταν περιορισμένες, (Brickman, 1972, Brickman et al., 1974 καὶ 1978), ὅταν ἄρχισε ἡ ἐργασίαα ὑτή. Ἀντίθετα ἡ χρήση τοῦ μεταβολίτου $IaOHD_3$ εἶχε ἐκτενῶς μελετηθεῖ (Junor et al., 1977, Kanis et al., 1977, Ellis et al., 1977, Pierides et al., 1977, Madsen et al., 1977). Θεωρητικά, καὶ οἱ δύο μεταβολίτες θὰ ἔπρεπε νὰ εἶχαν τὶς ἴδιες δράσεις διότι ἡ $IaOHD_3$ μετὰ τὴν ἀπορρόφησή της ἀπὸ τὸ ἔντερο ἐνεργοποιεῖται περαιτέρω στὸ ἦπαρ (ὑδροξυλιώνεται στὴ θέση 25) καὶ ἡ διεργασία αὐτὴ παραμένει ἄθικτη ἀκόμη καὶ σὲ οὐραιμικοὺς ἀσθενεῖς (Mawer et al., 1975). Ἡ ἀνακάλυψη ὅμως, ἀπὸ τὸν Pierides καὶ συν., ὅτι ἡ ὑδροξυλίωση στὴ θέση 25 μπορεῖ νὰ διαταραχθεῖ σὲ ὁρισμένες καταστάσεις, ὅπως π.χ. σὲ ἀσθενεῖς ποὺ παίρνουν ἀντιεπιληπτικὰ φάρμακα, μᾶς ἐπιτρέπει νὰ ὑποθέσουμε ὅτι οἱ δράσεις τῶν δύο αὐτῶν μεταβολιτῶν μπορεῖ νὰ μὴν εἶναι ταυτόσημες σὲ ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς. Ἡ ἐργασία αὐτὴ ἔγινε γιὰ νὰ διερευνηθοῦν τὰ ἀποτελέσματα τῆς μακροχρόνιας θεραπείας μὲ 1,25 $(OH)_2D_3$ πάνω στὰ βιοχημικά, κλινικά, ἱστολογικὰ καὶ ἀκτινολογικὰ εὑρήματα τῆς νεφρικῆς ὀστεοδυστροφίας. Ἡ ἐργασία ἄρχισε τὸ 1976 καὶ συμπληρώθηκε στὰ τέλη τοῦ 1978.

Τὰ εὑρήματα αὐτῆς τῆς ἐργασίας καθὼς καὶ τὰ εὑρήματα τοῦ δευτέρου μέρους αὐτῆς τῆς ἔρευνας σχετικὰ μὲ τὴν ἐπίδραση τῆς νεφρικῆς μεταμόσχευσης στὰ ἐπίπεδα τῆς παραθορμόνης, ὑποβλήθηκαν ὡς διατριβὴ γιὰ ὑφηγεσία στὴν Ἰατρικὴ Σχολὴ τοῦ Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης μὲ τὴν ἄδεια καὶ τοῦ Διευθυντοῦ τοῦ κέντρου Κλινικῶν Ἐρευνῶν, Καθηγητῆ Alan Josephson.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

10 ἀσθενεῖς (7 ἄνδρες καὶ 3 γυναῖκες) ἡλικίας 27 ἕως 65 ἐτῶν μὲ χρόνια νεφρικὴ ἀνεπάρκεια καὶ σημεῖα νεφρικῆς ὀστεοδυστροφίας (κατάγραμμα ὀστῶν, ἄλγη στὰ ὀστά, μυϊκὴ ἀδυναμία) θεραπεύτηκαν μὲ 1,25$(OH)_2D_3$.

Ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς ἦταν σὲ πρόγραμμα χρόνιας αἱμοκάθαρσης (τρεῖς

φορὲς τὴν ἑβδομάδα) ἐκτὸς ἀπὸ ἕναν ('Ασθενὴς VIII) ὁ ὁποῖος διατηροῦνταν σὲ σταθερὴ κατάσταση μόνο μὲ δίαιτα. Τὸ ὑγρὸ αἱμοκάθαρσης περιεῖχε ἀσβέστιο σὲ ποσότητα 2,5 mEq/L ἕως 3,5 mEq/L. 'Η αἰτιολογία τῆς χρόνιας νεφρικῆς ἀνεπάρκειας ἦταν χρονία σπειραματονεφρίτις (5 περιστατικά), πολυκυστικοὶ νεφροὶ (1 περιστατικό), σύνδρομο Alport (1 περιστατικό), νεφρωτικὸ σύνδρομο (1 περιστατικὸ) καὶ κυστίνωση (1 περιστατικό).

'Ο πίνακας 1 δείχνει τὰ κλινικὰ δεδομένα τῶν 10 ἀσθενῶν ποὺ μελετήθηκαν. Τὸ διάστημα ἀπὸ τὴν ἔναρξη τῆς αἱμοκάθαρσης μέχρι τὴν ἐμφάνιση τῆς νεφρικῆς ἀνεπάρκειας κυμαίνονταν ἀπὸ 1 ἕως 8 ἔτη. "Ολοι οἱ ἀσθενεῖς μελετήθηκαν στὸ Κέντρο Κλινικῶν 'Ερευνῶν τοῦ State University of New York. Οἱ ἀσθενεῖς ὑποβλήθηκαν σὲ πλήρη κλινικὴ καὶ ἀκτινολογικὴ μελέτη ποὺ ἐπαναλήφθηκε μετὰ ἀπὸ ἕνα καὶ δύο χρόνια (Πίνακας I). Βιοψία ὀστοῦ ἀπὸ τὴν προσθία λαγόνιο μὲ τροκὰρ Sacher-Nordin ἔγινε πρὶν ἀπὸ τὴ θεραπεία καὶ ἐπαναλήφθηκε στοὺς ἕξι μῆνες, καὶ στὴ συνέχεια, δύο χρόνια μετὰ τὴν ἔναρξη τῆς θεραπείας. Τὸ ἀσβέστιο, ὁ φωσφόρος, τὸ μαγνήσιο καὶ ἡ παραθορμόνη τοῦ ὀροῦ μετρήθηκαν τρεῖς φορὲς πρὶν ἀπὸ τὴ θεραπεία καὶ ἐπαναλαμβάνονταν κάθε μήνα κατὰ τὴ διάρκεια τῆς θεραπείας. Μέτρηση τῆς οὐρίας, κρεατίνης καὶ τῶν ἠλεκτρολυτῶν στὸ αἷμα, καθὼς καὶ τῶν τρανσαμινασῶν ἔγιναν πρὶν ἀπὸ τὴ θεραπεία καὶ στὴ συνέχεια κάθε 6 μῆνες κατὰ τὴ διάρκεια τῆς θεραπείας.

'Ο μοναδικὸς ἀσθενὴς ποὺ δὲν ἦταν σὲ πρόγραμμα αἱμοκάθαρσης, παρέμεινε στὸ Κέντρο Κλινικῶν 'Ερευνῶν γιὰ 6 ἑβδομάδες, ὅπου μελετήθηκε τὸ μεταβολικὸ ἰσοζύγιο τοῦ ἀσβεστίου καὶ τῶν ἄλλων στοιχείων. 'Ο ἀσθενὴς αὐτὸς τέθηκε σὲ σταθερὴ μεταβολικὴ δίαιτα σύμφωνα μὲ τὰ πρότυπα τοῦ Albright καὶ Reifenstein.

Δεῖγμα οὔρων καὶ κοπράνων ἀναλύθηκαν σὲ 4 περιόδους καὶ κάθε περίοδος περιλάμβανε συλλογὲς ἑπτὰ ἡμερῶν. Οἱ πρῶτες δύο περίοδοι μελέτης (14 μέρες ἔρευνας) ἔγιναν πρὶν ἀπὸ τὴ θεραπεία καὶ οἱ δύο ἄλλες περίοδοι (14 μέρες ἔρευνας) κατὰ τὴ διάρκεια τῆς θεραπείας.

'Η ἀνάλυση δείγματος τῆς δίαιτας καὶ τῶν κοπράνων καθὼς καὶ τῶν φαρμάκων γίνονταν μετὰ ἀπὸ ὁμογενοποίηση καὶ ἀποτέφρωση τους. 'Η τέφρα διαλυόταν ἐκ νέου σὲ ἕνα ἀραιὸ διάλυμα ὑδροχλωρικοῦ ὀξέος.

'Η μέτρηση τῶν ἀνωτέρω ἀναφερθέντων στοιχείων καὶ τοῦ ὁλικοῦ ἀζώτου καθὼς καὶ τῆς ὑδροξυπρολίνης οὔρων γίνονταν σὲ δεῖγμα ποὺ λαμβάνονταν ἀπὸ τὴν ὅλη συλλογὴ τῶν ἑπτὰ ἡμερῶν.

Γιὰ νὰ θεωρηθεῖ μιὰ μεταβολὴ σημαντικὴ ἔπρεπε νὰ ὑπερβαίνει τὸ 10% τῆς περιεκτικότητας τοῦ ἀντίστοιχου στοιχείου στὴ δίαιτα.

Σ' ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς μὲ νεφρικὴ ἀνεπάρκεια καὶ ὀστεοδυστροφία τὸ νάτριο, κάλιο, διοξείδιο τοῦ ἄνθρακα, ὁ ἀνόργανος φωσφόρος, ἡ κρεατινίνη καὶ ἡ ἀλκαλικὴ φωσφατάση μετρήθηκαν μὲ αὐτόματη μέθοδο ἀκριβείας $\pm 1\%$.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Κλινικὰ καὶ βιοχημικὰ χαρακτηριστικὰ ἀσθενῶν μὲ ΧΝΑ.

Ἀσθ.	Φύλ.	Ἡλ.	Αἰτία ΧΝΑ	Διάρ. ἔτη συμπ.	Διάρ. ἔτη αἱμ.	Συνυπάρχουσες ἀσθένειες	Ἄλγος	Μυϊκ. ἀδ. 1-4+	Φάρμακα	Ἀσβ. διαλύμ. mEq/l	Παρατηρήσεις
I	Α	27	Νεφρωτικὸ σύνδρομο	1	5	Ὑπέρτασις	ἄκρα πόδες	3+	Aldomet Valium[2] Amphogel[3]	3.5	
II	Α	31	σύνδρομο Alport	1/4	5	Κώφωσις ὑπέρτασις	ἀστράγαλοι κνῆμαι ἰσχία	2+	Aldomet Alutab[3] Tylenol[4]	3.5	Ἄλλοι 2 ἀδελφοὶ μὲ ΧΝΑ λόγω 6 Alport
III	Α	29	Χρονία σπειραματονεφρίτις ὑπέρτασις	1/2	2	ὑπέρτασις καρδιακὴ ἀνεπάρκεια	Καρποὶ σφυρὰ πλευραὶ	2+	Aldomet Amphogel Talwin[5]	2.5	
IV	Α	28	Χ. σπειραματονεφρίτις	2	9	ὑπέρτασις καρδιακὴ ἀνεπάρκεια	κνῆμαι	2+	$FeSO_4$ Aldomet	3.5	
V	Α	46	Κυστινουρία	1	3		σφυρὰ	1+		3.5	
VI	Θ	50	Χ. σπειραματονεφρίτις	8	8	ψωρίασις ὀστεοαρθρίτις	ράχις ἰσχία	2+	Amphogel Combid[6]	2.5	Παραθυρεοειδεκτομὴ 1969 Παραθυρεοειδεκτομὴ 1974
VII	Θ	56	Χ. σπειραματονεφρίτις	1	3		πέλμα κνῆμαι ἰσχία μηροὶ	2+	Amphogel Alutab MVI	2.5	Μεταμόσχευση πτωματικοῦ νεφροῦ δὶς 1973 Ἀπόρριψη ἐντὸς μηνῶν
VIII	Α	65	ὑδρονέφρωσις	1	—	ρευματοειδὴς ἀρθρίτις	ράχις	1+	Amphogel Vit C Imferon	—	
IX	Θ	44	πολυκυστικοὶ νεφροὶ	1	1 1/2		κνῆμαι	3+	Amphogel Imferon	3.5	
X	Α	32	Χ. σπειραματονεφρίτις	8	1/2		πτέρναι	0	Amphogel	3.5	Παραθυρεοειδεκτομὴ 1968 Παραθυρεοειδεκτομὴ 1975

1. Μεθυλντόπα. 2. Διαζεπάμη. 3. Ὑδροξείδιο τοῦ ἀργιλίου (ἐναιώρημα). 4. Ἀκεταμινοφένη.
5. Ὑδροχλωρικὴ πενταζοσίνη. 6. Μαλονικὴ προχλωροτεραζίνη + ἰωδιοῦχος ἰσοπροπαμίδη. 7. Σίδηρος δεξτράνης.

Τὸ ἀσβέστιο καὶ τὸ μαγνήσιο μετρήθηκε μὲ φασματοφωτομετρικὴ μέθοδο ἀτομικῆς ἀπορρόφησης (Perkin Elmer) μὲ ἀκρίβεια $\pm 1\%$. Τὸ ἄζωτο μετρήθηκε μὲ τὴ μέθοδο Kjeldahl καὶ ἡ ὁλικὴ ὑδροξυπρολίνη οὔρων μὲ τὴ μέθοδο Bergman καὶ Loxley.

Ἡ μέτρηση τῆς παραθορμόνης ἔγινε μὲ ραδιοανοσομέθοδο χρησιμοποιώντας βόειο παραθορμόνη (Inolex Cocporation, Glenwood Illinois) μὲ ἰωδοποίηση μὲ I^{131}. Ὁ ἀντιορὸς παρασκευάστηκε μὲ τὴν ἔνεση βόειας παραθορμόνης σὲ ἰνδικὰ χοιρίδια (Wellcome Laboratories UK LOT AS 211/32). Αὐτὸς ὁ ἀντιορὸς ἀναγνωρίζει τὸ τμῆμα 1-34 τῆς παραθορμόνης.

Μετὰ τὶς ἀρχικὲς μελέτες οἱ ἀσθενεῖς ἄρχισαν τὴ θεραπεία τους μὲ 1,25 $(OH)_2D_3$ χρησιμοποιώντας στὴν ἀρχὴ δόση 0,5 mcg ἀπὸ τὸ στόμα. Ἡ δόση αὐτὴ στὴ συνέχεια αὐξήθηκε ἀκόμη περισσότερο (μέχρι 2 mcg σὲ ἕνα ἀσθενή), σταδιακὰ μέχρι τοῦ σημείου νὰ μὴ προκληθεῖ ὑπερασβεστιαιμία.

Μελετήθηκε ἐπίσης μιὰ ἄλλη ὁμάδα 5 ἀσθενῶν ποὺ ὑποβλήθηκαν σὲ μεταμόσχευση νεφροῦ. Ἡ μελέτη αὐτὴ διευκρίνησε τὰ αἴτια τῆς αὔξησης τῆς παραθορμόνης στὴν νεφρικὴ ὀστεοδυστροφία καὶ τὴν ἐπίδραση τοῦ μεταμοσχευμένου νεφροῦ στὰ ἐπίπεδα τῆς παραθορμόνης. Μετρήσεις τοῦ ἀσβεστίου, φωσφόρου, κρεατινίνης καὶ τῆς παραθορμόνης γίνονταν πρὶν ἀπὸ τὴν μεταμόσχευση καὶ ἐπίσης κάθε 4 ὧρες τὶς πρῶτες μέρες μετὰ τὴ μεταμόσχευση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τὰ ἀποτελέσματα τῆς ἔρευνας ἔχουν ὡς ἑξῆς: Ἡ ἀλκαλικὴ φωσφατάση ὀροῦ ποὺ ἦταν αὐξημένη σὲ ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς πρὶν ἀπὸ τὴ θεραπεία σὲ ἐπίπεδα 30-900% πάνω ἀπὸ τὶς φυσιολογικὲς τιμές, ἐλαττώθηκε σημαντικὰ σ' ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς μετὰ τὴ θεραπεία. Σὲ ἑπτὰ ἀπὸ τοὺς 10 ἀσθενεῖς ἡ ἀλκαλικὴ φωσφατάση ἔφθασε σὲ φυσιολογικὰ ἐπίπεδα μετὰ ἀπὸ 3-6 μῆνες θεραπείας καὶ παρέμεινε σὲ φυσιολογικὰ ἐπίπεδα σ' ὅλη τὴ διάρκεια τῆς θεραπείας. Στοὺς τρεῖς ἀσθενεῖς τὰ ἐπίπεδα τῆς ἀλκαλικῆς φωσφατάσης ἐλαττώθηκαν ἀλλὰ παράμειναν πάνω ἀπὸ τὰ φυσιολογικὰ ἐπίπεδα.

Τὰ ἐπίπεδα τοῦ ἀσβεστίου στὸ αἷμα ἦταν στὰ χαμηλότερα ὅρια σ' ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς πρὶν ἀπὸ τὴ θεραπεία καὶ αὐξήθηκαν μετρίως μὲ τὴ θεραπεία. Σὲ ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς παρατηρήθηκε μέτρια ὑπερασβεστιαιμία σὲ κάποιο χρονικὸ σημεῖο τῆς θεραπείας τους, ἀλλὰ ὑποχώρησε μὲ τὴ διακοπὴ τῆς θεθεραπείας γιὰ 1-3 μέρες καὶ τὴ συνέχισή της κατόπι σὲ μικρότερη δόση. Ἡ ὑπερασβεστιαιμία αὐτὴ ἦταν κατὰ ἕνα μεγάλο μέρος ἀσυμπτωματική. Μόνο ἕνας ἀσθενὴς παρουσίασε ἐρυθρότητα τῶν ἐπιπεφυκότων. Ἡ αὔξηση τοῦ ἀσβεστίου τοῦ αἵματος ὀφείλονταν στὴν αὔξηση τῆς ἀπορρόφησης τοῦ ἀσβεστίου ἀπὸ τὸν βλεννογόνο τοῦ ἐντέρου, ὅπως ἔγινε καταφανὲς ἀπὸ τὰ δεδομένα τοῦ ἰσοζυγίου ἀσβεστίου στὸν ἀσθενὴ VIII.

Ἡ παραθορμόνη στὸ αἷμα ἦταν αὐξημένη σ' ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς πρὶν τὴ θεραπεία 2 ἕως 15 φορὲς πάνω ἀπὸ τὸ φυσιολογικὸ καὶ ἐλαττώθηκε μὲ τὴ θεραπεία. Σὲ 5 ἀσθενεῖς ἡ παραθορμόνη ἔφθασε σὲ φυσιολογικὰ ἐπίπεδα καὶ σὲ ἄλλους 5 ἐλαττώθηκε μέν, ἀλλὰ παρέμεινε πάνω ἀπὸ τὰ φυσιολογικὰ ἐπίπεδα. Ἡ ἐλάττωση τῆς παραθορμόνης σ' ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς ἐμφανίσθηκε 3-6 μῆνες μετὰ τὴν ἔναρξη τῆς θεραπείας. Μὲ τὴν ἐξαίρεση ἑνὸς ἀσθενοῦς, ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς παρουσίασαν μία μικρὴ αὔξηση τοῦ φωσφόρου καὶ τοῦ μαγνησίου στὸ αἷμα κατὰ τὴ διάρκεια τῆς θεραπείας. Ἀντιπροσωπευτικὸ δεῖγμα τῶν βιοχημικῶν μεταβολῶν ποὺ ἐπῆλθαν μὲ τὴ θεραπεία ἀποτελεῖ ὁ ἀσθενὴς HQ τὰ ἀποτελέσματα τοῦ ὁποίου ἀπεικονίζει ἡ εἰκόνα 1.

Ἡ ἀκτινολογικὴ μελέτη ἔδειξε τουλάχιστον ἀναστολὴ τῆς προόδου τῶν ὀστικῶν ἀλλοιώσεων στὰ περιστατικὰ ὅπου δὲν ὑπῆρχε σημαντικὴ βελτίωση τῶν ἀλλοιώσεων. Ὅσοι ἀσθενεῖς διέκοψαν τὴ θεραπεία τους ἐμφάνισαν ἐπιδείνωση τῶν ὀστικῶν ἀλλοιώσεων. Ἡ βιοψία ὀστοῦ μετὰ τὴ θεραπεία, ἔδειξε σαφὴ βελτίωση τῆς ὀστεολυτικῆς ἐξεργασίας μὲ ἐλάττωση τῆς βαρύτητας τῶν ἀλλοιώσεων τοῦ δευτεροπαθοῦς ὑπερπαραθυρεοειδισμοῦ ὅπως αὐτὴ ἐκτιμᾶται ἀπὸ τὸν ἀριθμὸ τῶν ὀστεοκλαστῶν. Σὲ γενικὲς γραμμές, ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς ἀντέδρασαν καλὰ στὴν θεραπεία. Ὡς ἐπιπλοκὲς ἀναφέρουμε ἐλαφρὰ ὑπερασβεστιαιμία (ἀσβέστιο ὀροῦ 11-12 mg%) ποὺ ἐμφανίστηκε σὲ ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς ἀλλὰ πού, ὅπως ἀναφέρθηκε προηγουμένως, ἦταν παροδικὴ καὶ χωρὶς σημαντικὰ συμπτώματα καὶ ὑποχώρησε μὲ τὴ διακοπὴ τῆς θεραπείας γιὰ 1-3 μέρες.

Μιὰ ἄλλη πιθανὴ ἐπιπλοκὴ τῆς θεραπείας ἦταν καταράκτες σὲ δύο ἀσθενεῖς ποὺ ἐμφανίστηκαν κατὰ τὴ θεραπεία, ἂν καὶ μπορεῖ νὰ ὀφείλονταν στὴν ἴδια τὴ νεφρικὴ ἀνεπάρκεια. Ἐρυθρότης τῶν ὀφθαλμῶν παρατηρήθηκε ἐπίσης σὲ ἕναν ἀσθενή. Χαρακτηρίσθηκε ὡς ἐπισκληρίτις ἀπὸ τὸν ὀφθαλμίατρο καὶ ἡ ἐμφάνισή της ἦταν ἄσχετη μὲ τὴ θεραπεία.

Δύο ἀσθενεῖς ἐμφάνισαν ἐπιγαστραλγία μὲ αὔξηση τῆς ἀμυλάσης ὀροῦ ἐνδεικτικὴ παγκρεατίτιδας. Πάντως τὰ συμπτώματα ἐξαφανίστηκαν χωρὶς διακοπὴ τῆς θεραπείας.

Τὸ δεύτερο μέρος τῆς ἐργασίας μᾶς βοήθησε νὰ καταλάβουμε τὸν κεντρικὸ ρόλο ποὺ παίζει ὁ ἀνεπαρκὴς νεφρὸς στὴν αὔξηση τῶν ἐπιπέδων τῆς παραθορμόνης στὴ νεφρικὴ ἀνεπάρκεια, ὅπως ὑπέδειξε καὶ ὁ Freitag καὶ συν. (1978). Ἡ μελέτη μας ἀπέδειξε ὅτι ἕνα μέρος τῆς κυκλοφορούσης παραθορμόνης, ὅπως μετριέται μὲ ραδιοανοσομέθοδο, δὲν ὀφείλεται μόνο σὲ ὑπερέκκρισή της ἀπὸ τοὺς παραθυρεοειδεῖς ἀλλὰ ἐπίσης καὶ στὴν ἀνεπαρκὴ ἀπομάκρυνση ὁρισμένων κλασμάτων τοῦ μορίου τῆς παραθορμόνης ἀπὸ τὸ νεφρό. Ἡ εἰκόνα II (ἀσθενὴς MH) δείχνει τὴν ταχεία ἐλάττωση τῆς παραθορμόνης μετὰ τὴν τοποθέτηση ἐπιτυχοῦς νεφρικοῦ μοσχεύματος καὶ στὴ συνέχεια αὔξηση τῶν ἐπιπέδων της ὅταν ἐπῆλθε ἀπόρριψη τοῦ μοσχεύματος.

Τὰ εὑρήματα αὐτὰ ἑρμηνεύονται μόνον ἂν κατανοήσουμε τὸν κεντρικὸ ρόλο ποὺ παίζει ὁ νεφρὸς στὸν περιφερικὸ μεταβολισμὸ τῆς παραθορμόνης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στὴν ἔρευνα αὐτὴ ἡ μακροχρόνια χρήση $1,25(OH)_2D_3$ σὲ 10 ἀσθενεῖς μὲ νεφρικὴ ὀστεοδυστροφία ὁδήγησε σέ:

α) Βελτίωση τῆς ἀπορρόφησης τοῦ ἀσβεστίου ἀπὸ τὸ ἔντερο (ἀποτελέσματα τοῦ ἰσοζυγίου ἀσβεστίου τοῦ ἀσθενοῦς VIII).

β) Ἐλάττωση τῆς ἀλκαλικῆς φωσφατάσης ὀροῦ σ' ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς ἡ πλειονότητα τῶν ὁποίων (7 ἀπὸ τοὺς 10) ἀπέκτησε φυσιολογικὰ ἐπίπεδα.

γ) Ἐλάττωση τῶν ἐπιπέδων τῆς παραθορμόνης σὲ ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς, 5 ἀπὸ τοὺς ὁποίους ἀπέκτησαν φυσιολογικὲς τιμές.

δ) Μέτρια αὔξηση τοῦ ἀσβεστίου τοῦ ὀροῦ (πρέπει νὰ σημειωθεῖ ὅτι καταβλήθηκε ἰδιαίτερη προσπάθεια ὥστε τὸ ἀσβέστιο νὰ μὴν αὐξηθεῖ πάνω ἀπὸ τὰ φυσιολογικὰ ἐπίπεδα).

ε) Μέτρια αὔξηση τοῦ φωσφόρου καὶ τοῦ μαγνησίου τοῦ ὀροῦ.

στ) Κλινικὴ βελτίωση (ἐλάττωση τοῦ ἄλγους, αἴσθημα εὐεξίας, καλύτερη δυνατότητα βάδισης) ποὺ ἦταν σημαντικὴ στοὺς 8 ἀπὸ τοὺς 10 ἀσθενεῖς.

ζ) Βελτίωση τῆς ἀκτινολογικῆς εἰκόνας σὲ μερικοὺς ἀπὸ τοὺς ἀσθενεῖς ἀλλά, τὸ σπουδαιότερο, καὶ ἐπιδείνωση τῆς ἀκτινολογικῆς εἰκόνας στοὺς ἀσθενεῖς ποὺ διέκοψαν τὴ θεραπεία.

η) Βελτίωση τῆς ἱστολογικῆς εἰκόνας τῆς βιοψίας τοῦ ὀστοῦ (ἐλάττωση τῆς ὀστεοκλαστικῆς ἀπορροφήσεως καὶ σὲ ἕνα βαθμὸ καὶ τοῦ ὀστεοειδοῦς).

Σύμφωνα μὲ τὰ εὑρήματα ποὺ περιγράφηκαν πιὸ πάνω, μπορεῖ νὰ θεωρηθεῖ βέβαιο ὅτι ἡ θεραπεία τῆς νεφρικῆς ὀστεοδυστροφίας ἀσκεῖ εὐεργετικὴ ἐπίδραση στὴν πορεία τῆς νεφρικῆς ὀστεοδυστροφίας γιατὶ ἐπιφέρει κλινικὴ βελτίωση, ἐλάττωση τῆς παραθορμόνης καὶ τῆς ἀλκαλικῆς φωσφατάσης καὶ ἀναστολὴ τῆς ἐξέλιξης τῶν ἀκτινολογικῶν εὑρημάτων. Ὅσον ἀφορᾶ τὶς ἱστολογικὲς ἀλλοιώσεις τῶν ὀστῶν παρατηρεῖται ὁπωσδήποτε βελτίωση στὴν ὀστεοκλασικὴ ἀπορρόφηση καὶ σὲ μικρότερο βαθμὸ καὶ τῆς ὀστεομαλακίας, ἀλλὰ ἐπίτευξη φυσιολογικῆς ἱστολογικῆς εἰκόνας δὲν εἶναι δυνατὴ μόνο μὲ τὴν $1,25(OH)_2D_3$. Φαίνεται ὅτι καὶ ἄλλοι μεταβολίτες τῆς βιταμίνης D ἐνέχονται στὸν μηχανισμὸ ἀνάπτυξης τῆς νεφρικῆς ὀστεοδυστροφίας.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 253-258, 1982

From the Otolaryngologic Clinic
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor Leonidas Manolides

AN EXPERIMENTAL STUDY OF SILICONE IMPLANTATION IN THE MUCOSA OF THE MIDDLE EAR IN RABBITS

by
IAKOVOS PETMEZAKIS

ABSTRACT

An experimental study on rabbits was performed, in which silicone material was implanted in the middle ear of the animals in order to examine if this material could be also used in the middle ear surgery in man, especially in tympanoplasty.

The findings of this study show that after the implantation, an inflamatory reaction begins, which results in the formation of thick connective tissue covering the whole implant, and that silicone may be used safely and widely as material for implantation in the surgery of the middle ear in man.

INTRODUCTION

Silicone is used widely in the plastic surgery of the nose (septum) (Bekhuis, G. J., 1964, Bennet, T., 1963), the mandible, the orbit and lately in the surgery of the ear (Hofmann, E., 1962, Paparella, M. M., 1968). However, the application of Silicone in the surgery of the middle ear, has not been yet experimentally studied.

It is the purpose of this paper to present the results of the use of silicone in an experimental study performed in rabbits, in order to find out if this material can also be used in the surgery of the middle ear, for therapeutic purposes, in man.

We chose rabbits for our experiment, because the anatomy and histology of this animal is very much alike to the structure of the middle ear in man (Fig. 1).



Fig. 1. The above picture shows the anatomical similarities of the rabbit's middle ear with the human middle ear. 1) Mastoid. 2) Incus. 3) The tympanic muscle. 4) Malleus. 5) Stapeus. 6) Stapidius. 7) Bulla Tympanica.

Εἰκόνα 1. Ἡ εἰκόνα δείχνει τὶς ἀνατομικὲς ὁμοιότητες τοῦ μέσου ὠτὸς τοῦ κονίκλου μὲ τὸ ἀνθρώπινο! 1) Παραπληρωματικὴ κοιλότητα. 2) Σφύρα. 3) Ὁ τείνων τὸ τύμπανον μῦς. 4) Ἄκμων (Μακρὰ ἀπόφυση). 5) Ἀναβολεύς. 6) Ὁ μῦς τοῦ ἀναβολέως. 7). Βυλλα τυμπανικα.

MATERIAL AND METHODS

Sixty four rabbits were used; 27 males and 37 females with a weight ranging between 2.200 kg and 3.300 kg. In all animals the same technical procedure was performed.

Under general anaesthesia with intravenous Sodium Pentothal (2%

solution, dose: 1 mg/kg^{-1}) and Atropine (0.01 mg/kg^{-1}) given intramuscalarly in order to block the Vagus nerve, an incision was made 0.5 cm distaly of the orbit and up to the cartilage of the auricle. The soft tissues were detached in the same manner as in the surgery of the human middle ear, and a small piece of silicone (0.125 mm thickness) was inserted and implanted in the exposed cavity.

The rabbits were divided in six equal groups; then were reoperated and biopsies were obtained in the following intervals:

Group 1: Seven days after the first operation.
Group 2: One month after the first operation.
Group 3: Two months after the first operation.
Group 4: Four months after the first operation.
Group 5: Eight months after the first operation.
Group 6: Twelve months after the first operation.

RESULTS

The histological lesions in the 1st group of the rabbits reoperated one week after the implantation of silicone, revealed, in five of the animals, a dense infiltration of the implant with lymphocytes arranged mostly around dilated blood vessels (Fig. 2). In the remaining five animals, the space between the implantation and the mucosa was filled with an odorless serum. The culture showed non pathogen staphylococci in two of them, while in the rest it was negative.

In the 2nd group, reoperated after a month, the microscopic examination revealed inflamatory lesions, less obvious than in the first group; the epithelium remained without any alteration, and the chorium presented dilated blood vessels partly filled with red cells and it was infiltrated by leucocytes.

In the 3rd group it was difficult to recognise the implants, because they were covered by a newly formed connective tissue.

In the histological examination a regression of the acute inflamation was observed falling into the subacute stage; the chorium was less densely infiltrated by leucocytes and the connective tissue was becoming hyperplastic. The epithelium appeared to be stratified.

In the 4th group it was almost impossible to recognise the implant, because it was completely covered with a newly formed connective tissue without any inflamatory reaction. The stratification of the epithelium and the hyperplasia of the connective tissue of the chorium were more pronounced them in the previous group.



Fig. 2. Histological specimen of themucosa of the middle ear a week after implantation of silicone. Dense lymphocytic infiltratim with a cougested capillary. Vessel, filled with erythrocytes.

Εἰκόνα 2. Ἱστολογικὸ παρασκεύασμα βλεννογόνου μέσου ὠτὸς 7 ἡμέρες μετὰ τὴν ἐμφύτευση τῆς σιλικόνης). Πυκνὴ λευκοκυτταρικὴ διήθηση μετὰ ἑνὸς συμπεφορημένου τριχοειδοῦς πεπληρωμένου ἐρυθρῶν (×150).

In the 5th group, the macroscopic and microscopic findings were similar to those described in the 4th group.

In the last group, no signs of any lesion were observed. Histologically, a thickening of the epithelium and a marked condensation of connective tissue was noticed.

DISCUSSION

The lesions found in the first group be could attributed to tissue reactions to the implanted silicone.

The findings of the present study are similar to those found by other investigators (Brunner, H., 1961, Kellner, G., 1973, Knolle, G., 1960) who used the same of similar material for implantation in other species of experimental animals or in other places in the area of the otorinolarygologycal application; the findings show that the inflamation begins immediately after the implantation, reaches its maximum

in the first week and subsides gradually in the end of the fourth week (inflamatory stage) (Fig. 2).

The inflamation has at the beginning a granulomatous appearance; after some time, it causes gradually a reactive hyperplasia of the chorium and metaplasia of the stratified epithelium. This stage corresponds to the second stage (regenerative stage) and is placed between the first and second month.

Finally, as an equilibrium is established between the reaction of the silicone implant and the tissues, the third stage begings, the so called stage of healing of the trauma, characterized by thickening of the overlying mucosa, which starts at the end of the second stage and ends during the fourth month.

After this time, no other change is observed in the histology of the middle ear (Fig. 3).

It is worth noting that in none of the animals giant cells of foreign body type were found, while the silicone implant was surrounded by newly formed connective tissue.

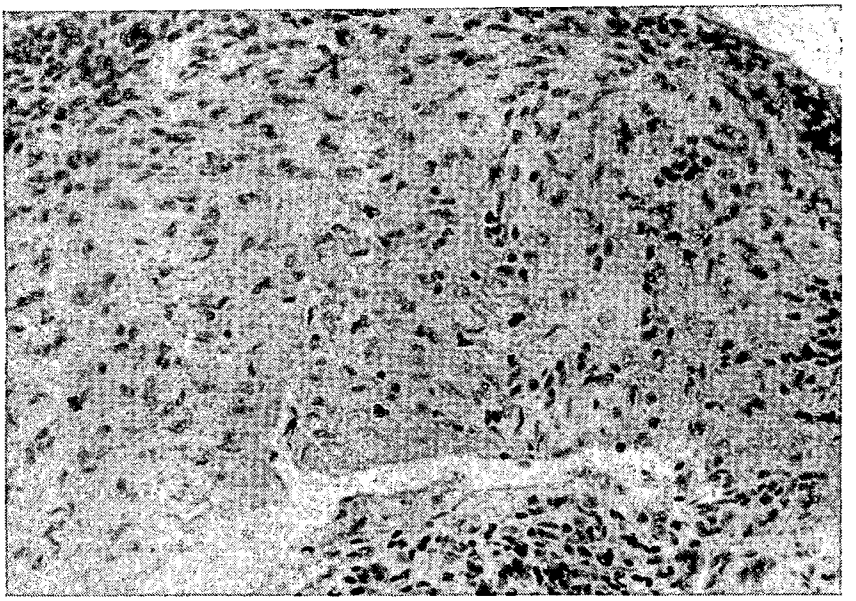


Fig. 3. Histological specimen of the mucosa of the middle ear a year after implantatim of silicone. Characteristic thickening of the lamina propria, due to hyperplasia of the connective tissue (×160).

Εἰκόνα 3. Ἱστολογικὸ παρασκεύασμα βλεννογόνου μέσου ὠτὸς ἕνα χρόνο μετὰ τὴν ἐμφύτευση τῆς σιλικόνης. Χαρακτηριστικὴ πάχυνση τοῦ χορίου ποὺ ὀφείλεται σὲ συνδετική του ὑπερπλασία (×160).

Also, it must be mentioned that this tissue has no microscopic differences from the rest mucosa of the middle ear cavity. This fact made the identification of the implant difficult during reoperation, even with the aid of the operative microscope.

CONCLUSION

The above described histological findings suggest that silicone could be safely and widely used as a material for implantation in the surgery of the middle ear in man, since adhesions, that usually complicate the tympanoplasty and minimize the good results of hearing improvement, can be avoided.

REFERENCES

Bekhuis, G. J. (1964): Silicone Rubber Implants in Nasal Restructive Surgery, The Laryncoscope, 1405-1419.

Bennet, T. (1963): Medical Silastic RTV 382 for Rhinoplasty, Bull of Down Corning Center for did to Medical Record 5.3.

Brunner, H. (1961): Experimentelle Untersuchungen über die Gewebevertäglichkeit verschiedener kaltvulkasierender Silicone an Ratten. Diss München.

Dimant, S. (1954): Silicone rubber in surgery. The Lancet 533.

Hofmann, E. (1962): Die Aufnahme von Kunststoffimplantaten im Mittelohr unter verschiedenen Bedingungen. Meschr. Ohrenheilk. 96: 356-367.

Kellner, G. (1973): Die Verwendung von Kunststoffen im HNO-Bereich Mschr. Ohr. HK. Wien 107 5 189-201.

Knolle, G. (1960): Gewebeverträglichkeit von Siliconen. Dtsch. zahnörztl. Z. 15. 793 und 853.

Paparella, M. M., Sugiura, S. (1968): Silicone in middle ear reconstructive surgery. J. Laryngol. Otol. 82 : 29-40.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 259-262, 1982

Ἀπὸ τὴν Ὠτορινολαρυγγολογικὴ Κλινικὴ
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Λ. Μανωλίδης

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΜΦΥΤΕΥΣΕΩΣ ΣΙΛΙΚΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟ ΤΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΜΕΣΟΥ ΩΤΟΣ ΤΟΥ ΚΟΝΙΚΛΟΥ

Ὑπὸ

ΙΑΚΩΒΟΥ ΠΕΤΜΕΖΑΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ἔγινε μία πειραματικὴ μελέτη σὲ κονίκλους στοὺς ὁποίους ἐμφυτεύθηκε σιλικόνη στὸ μέσο οὖς μὲ τὸ σκοπὸ νὰ ἐξετασθεῖ κατὰ πόσο ἡ οὐσία αὐτὴ μπορεῖ νὰ χρησιμοποιηθεῖ ἐπίσης στὴ χειρουργικὴ τοῦ μέσου ὠτὸς στὸν ἄνθρωπο, καὶ εἰδικὰ στὴν τυμπανοπλαστική.

Τὰ εὑρήματα αὐτῆς τῆς μελέτης δείχνουν ὅτι μετὰ τὴν ἐμφύτευση ἀρχίζει μία φλεγμονώδης ἀντίδραση ποὺ καταλήγει στὸ σχηματισμὸ παχέος περιβλήματος ἀπὸ συνδετικὸ ἱστό, τὸ ὁποῖο καλύπτει ἐντελῶς τὸ ἐμφύτευμα καὶ ὅτι ἡ σιλικόνη θὰ μποροῦσε νὰ χρησιμοποιηθεῖ εὐρύτατα καὶ μὲ ἀσφάλεια ὡς ὑλικὸ ἐμφυτεύσεως στὴ χειρουργικὴ τοῦ μέσου ὠτὸς στὸν ἄνθρωπο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ἡ σιλικόνη χρησιμοποιεῖται εὐρύτατα στὴν πλαστικὴ χειρουργικὴ τῆς ρινὸς (Διάφραγμα) (Bekhuis, G. J., 1964, Bennet, T., 1963) στὴ χειρουργικὴ τῆς γνάθου, τοῦ ὀφθαλμικοῦ κόγχου καί, τελευταῖα, στὴ χειρουργικὴ τοῦ ὠτὸς (Hofman, E., 1962, Paparella, M. M., 1968).

Ὅμως, ἡ χρησιμοποίηση τῆς σιλικόνης στὴ χειρουργικὴ τοῦ μέσου ὠτός, δὲν ἔχει ἀκόμη μελετηθεῖ πειραματικά.

Σκοπὸς αὐτῆς τῆς ἐργασίας εἶναι νὰ παρουσιάσει τὰ ἀποτελέσματα τῆς χρησιμοποιήσεως τῆς σιλικόνης σὲ πειράματα τὰ ὁποῖα ἔγιναν σὲ κονίκλους, γιὰ νὰ διαπιστωθεῖ κατὰ πόσο ἡ σιλικόνη μπορεῖ ἐπίσης νὰ χρησιμοποιηθεῖ στὴ χειρουργικὴ τοῦ ἀνθρωπίνου μέσου ὠτὸς γιὰ θεραπευτικοὺς σκοπούς.

Στὰ πειράματά μας διαλέξαμε τοὺς κονίκλους γιατὶ ἡ ἀνατομία καὶ ἡ ἱστολογία τοῦ μέσου ὠτὸς αὐτοῦ τοῦ ζώου μοιάζει πολὺ μὲ τὴ δομὴ τοῦ ἀνθρωπίνου μέσου ὠτὸς (εἰκόνα 1).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Χρησιμοποιήθηκαν 64 κόνικλοι, 27 ἄρρενες καὶ 37 θήλεις καὶ μὲ βάρος κυμαινόμενο μεταξὺ 2.200 gr καὶ 3.300 gr. Σὲ ὅλα τὰ ζῶα τηρήθηκε ἡ ἴδια τεχνικὴ διαδικασία.

Κάτω ἀπὸ γενικὴ νάρκωση, μὲ ἐνδοφλέβια χορήγηση sodium pentothal (2% διάλυμα 1 mg/kg^{-1}) καὶ ἀτροπίνης (0,01 mg/kg^{-1})i.m., γιὰ νὰ προστατευθεῖ τὸ πνευμονογαστρικό, ἔγινε τομὴ σὲ ἀπόσταση 0,5 ἑκατοστὰ ἀπὸ τὸν ἔξω ὀφθαλμικὸ κόγχο ὡς τὸ χόνδρο τοῦ πτερυγίου. Ἀκολούθησε ἡ ἐπέμβαση στὰ μαλακὰ μόρια μὲ τὸν ἴδιο τρόπο ὅπως καὶ στὴ χειρουργικὴ τοῦ ἀνθρωπίνου μέσου ὠτὸς καὶ στὴ συνέχεια ἕνα μικρὸ κομμάτι σιλικόνης (πάχους 0,125 mm) ἐμφυτεύθηκε στὴν παρασκευασθείσα κοιλότητα.

Οἱ κόνικλοι ταξινομήθηκαν σὲ ἕξι ὅμοιες ὁμάδες. Ἐπαναχειρουργήθηκαν καὶ λήφθηκαν βιοψίες μὲ τὴν ἀκόλουθη σειρά:

Ὁμάδα 1η 7 μέρες μετὰ τὴν πρώτη ἐγχείρηση
Ὁμάδα 2α 1 μήνα μετὰ τὴν πρώτη ἐγχείρηση
Ὁμάδα 3η 2 μῆνες μετὰ τὴν πρώτη ἐγχείρηση
Ὁμάδα 4η 4 μῆνες μετὰ τὴν πρώτη ἐγχείρηση
Ὁμάδα 5η 8 μῆνες μετὰ τὴν πρώτη ἐγχείρηση
Ὁμάδα 6η 12 μῆνες μετὰ τὴν πρώτη ἐγχείρηση

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οἱ ἱστολογικὲς ἀλλοιώσεις τῆς πρώτης ὁμάδας τῶν κονίκλων οἱ ὁποῖοι ἐπαναχειρουργήθηκαν μιὰ ἑβδομάδα μετὰ τὴν ἐμφύτευση σιλικόνης, ἔδειξαν σὲ πέντε ἀπὸ τὰ ζῶα πυκνὴ διήθηση τοῦ μοσχεύματος μὲ λευκοκύτταρα διατεταγμένα κυρίως γύρω ἀπὸ διευρυσμένα ἀγγεῖα (εἰκόνα 2). Στὰ ὑπόλοιπα πέντε ζῶα, ὁ χῶρος μεταξὺ τῆς σιλικόνης ποὺ εἶχε ἐμφυτευθεῖ καὶ τοῦ βλεννογόνου ἦταν γεμάτος μὲ ἕνα ἄοσμο ὀρῶδες ὑγρό. Ἡ καλλιέργεια στὰ δύο ζῶα ἀπέδειξε μὴ παθογόνο σταφυλόκκοκο καὶ στὰ ἄλλα ἦταν ἀρνητική.

Στὴ δεύτερη ὁμάδα, ἡ ὁποία ἐπαναχειρουργήθηκε μετὰ ἕνα μήνα, ἀποδείχθηκαν κατὰ τὴ μικροσκοπικὴ ἐξέταση φλεγμονώδεις ἀλλοιώσεις λιγότερο ἔκδηλες ἀπὸ ἐκεῖνες τῆς πρώτης ὁμάδας.

Τὸ ἐπιθήλιο δὲν παρουσίασε καμμία ἀλλοίωση καὶ τὸ χόριο ἐμφάνισε διευρυσμένα τριχοειδῆ, γεμάτα κατὰ ἕνα μέρος μὲ αἷμα καὶ λευκοκυτταρικὴ διήθηση.

Στὴν τρίτη ὁμάδα ἡ ἀνεύρεση τοῦ μοσχεύματος ἦταν δύσκολη, ἐπειδὴ εἶχε καλυφθεῖ ἀπὸ τὸν νεοσχηματισθέντα ἰνώδη συνδετικὸ ἱστό. Ἱστολογικὰ παρατηρεῖται σαφὴς ὑποχώρηση τῆς ὀξείας φλεγμονῆς καὶ μετατώπισή της σὲ ὑποξεία. Τὸ χόριο ἦταν λιγότερο διηθημένο μὲ λευκοκύτταρα καὶ ἄρχιζε ἐντονότερα ὑπερπλάσια τοῦ συνδετικοῦ ἱστοῦ. Τὸ ἐπιθήλιο ἐμφανιζόταν πολύστιβο.

Στὴν τέταρτη ὁμάδα, ἡ ἀνεύρεση τῶν μοσχευμάτων ἦταν πολὺ δύσκολη, διότι τὰ μοσχεύματα εἶχαν ἐντελῶς καλυφθεῖ ἀπὸ νεοσχηματισθέντα ἱστὸ χωρὶς στοιχεῖα φλεγμονῆς.

Ἱστολογικὰ τὰ τεμάχια τοῦ λεπτοῦ ὑμενίου, τὰ ὁποῖα κάλυπταν τὸ μόσχευμα, ἐμφάνιζαν μεταπλασία τοῦ μονοστίβου ἐπιθηλίου σὲ πολύστιβο καὶ ἐμφανὴ ὑπερπλασία τοῦ συνδετικοῦ ἱστοῦ.

Στὴν πέμπτη ὁμάδα, τὰ μακροσκοπικὰ καὶ μικροσκοπικὰ εὑρήματα παρουσίασαν τὴν ἴδια σχεδὸν εἰκόνα ὅπως καὶ στὴν 4η ὁμάδα.

Στὴν τελευταία ὁμάδα, ὅλα τὰ πειραματόζωα ἦταν μακροσκοπικὰ ἐλεύθερα ἀπὸ παθολογικὰ εὑρήματα καὶ μικροσκοπικὰ ἐμφάνιζαν πάχυνση τοῦ ἐπιθηλίου τοῦ βλεννογόνου καὶ ὁ συνδετικὸς ἱστὸς ἦταν πολὺ πυκνός.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οἱ ἀλλοιώσεις οἱ ὁποῖες βρέθηκαν στὴν πρώτη ὁμάδα μποροῦν νὰ ἀποδοθοῦν σὲ ἀντίδραση τοῦ ἱστοῦ πρὸς τὴν ἐμφυτευθείσα φλεγμονή. Τὰ εὑρήματα τῆς ἐργασίας αὐτῆς εἶναι ὅμοια πρὸς ἐκεῖνα τὰ ὁποῖα παρατηρήθηκαν ἀπὸ ἄλλους ἐρευνητὲς (Brunner, H., 1961, Kellner, G., 1973, Knolle, G., 1960), ποὺ χρησιμοποίησαν τὸ ἴδιο ἢ παρόμοιο ὑλικὸ γιὰ ἐμφύτευση σὲ ἄλλα πειραματόζωα ἢ σὲ ἄλλες θέσεις τῆς περιοχῆς τῆς ὠτορινολαρυγγολογικῆς ἐφαρμογῆς ἐμφυτευμάτων. Ὅλα αὐτὰ τὰ εὑρήματα δείχνουν ὅτι ἡ φλεγμονὴ ἀρχίζει ἀμέσως μετὰ τὴν ἐμφύτευση, φθάνει τὸ maximum τὴν πρώτη ἑβδομάδα καὶ ὑποχωρεῖ προοδευτικὰ στὸ τέλος τῆς τέταρτης ἑβδομάδας (φλεγμονῶδες στάδιο, εἰκόνα 2).

Ἡ φλεγμονὴ ἔχει στὴν ἀρχὴ κοκκιωματώδη χαρακτήρα, ἐνῶ ἀργότερα προκαλεῖ μιὰ προοδευτικὴ ἀντιδραστικὴ ὑπερπλασία τοῦ χορίου καὶ μεταπλασία τοῦ πλακώδους ἐπιθηλίου. Αὐτὸ τὸ στάδιο ἀντιστοιχεῖ στὸ δεύτερο στάδιο (στάδιο ἀναγεννήσεως) καὶ τοποθετεῖται χρονικὰ μεταξὺ τοῦ πρώτου καὶ δεύτερου μήνα.

Τέλος, καθὼς ἀποκαθίσταται ἡ ἰσορροπία μεταξὺ τῆς ἀντιδράσεως τῶν ἱστῶν πρὸς τὸ μόσχευμα τῆς σιλικόνης, ἀρχίζει τὸ τρίτο στάδιο (στάδιο ἐπουλώσεως τοῦ τραύματος), ποὺ χαρακτηρίζεται ἀπὸ πάχυνση τοῦ ὑπερκειμένου βλεννογόνου, ἀρχίζει μὲ τὸ τέλος τοῦ δεύτερου σταδίου καὶ τελειώνει στὸν

τέταρτο μήνα. Μετὰ τὸ χρονικὸ αὐτὸ διάστημα, καμμία ἄλλη μεταβολὴ δὲν παρατηρεῖται στὴν ἱστολογικὴ ἐξέταση τοῦ μέσου ὠτὸς (εἰκόνα 3).

Ἀξίζει νὰ ἀναφερθεῖ ὅτι σὲ κανένα ἀπὸ τὰ πειραματόζωα δὲν βρέθηκαν γιγαντοκύτταρα τοῦ τύπου τῶν ξένων σωμάτων, ἐνῶ τὸ μόσχευμα τῆς σιλικόνης ἦταν καλυμένο μὲ νεοσχηματισθέντα ἱστό.

Πρέπει νὰ σημειωθεῖ ὅτι αὐτὸς ὁ ἱστὸς δὲν ἔχει μικροσκοπικὲς διαφορὲς ἀπὸ τὸν ὑπόλοιπο βλεννογόνο τοῦ μέσου ὠτός. Αὐτὸ τὸ γεγονὸς κάνει τὴν ἐπισήμανση τοῦ μοσχεύματος δύσκολη κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἐπανεγχειρήσεως, ἀκόμη καὶ μὲ τὴ χρήση τοῦ χειρουργικοῦ μικροσκοπίου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τὰ παραπάνω ἱστολογικὰ εὑρήματα συνηγοροῦν ὑπὲρ τῆς ἀπόψεως, ὅτι ἡ σιλικόνη θὰ μποροῦσε ἀσφαλῶς καὶ εὐρέως νὰ χρησιμοποιηθεῖ ὡς μόσχευμα στὴ χειρουργικὴ τοῦ μέσου ὠτὸς στὸν ἄνθρωπο, διότι ἀποδεικνύεται ὅτι οἱ συμφύσεις οἱ ὁποῖες συνήθως ἐπιπλέκουν τὴν τυμπανοπλαστικὴ καὶ ἐλαττώνουν τὰ ἀναμενόμενα ἀκουστικὰ ἀποτελέσματα, μποροῦν νὰ ἀποφευχθοῦν.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 263-268, 1982

From the 2nd Peadiatric Clinic
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor S. Sklavunu-Zurukzoglu

STUDY OF THE ERYTHROCYTE CATALASE IN GREEK POPULATION

by
DOROTHEA KATRIU-NIKOLAKAKI

ABSTRACT

A study on the erythrocyte catalase activity in Greek population, in different groups of age and in different diseases, with a further attempt to detect double carriers of enzymopathy was performed in a large-scale investigation.

INTRODUCTION

Contrary to the large number of investigations on the structure and properties of the erythrocyte catalase (Takahara, 1962, Schroeder, 1964, 1969, et al., Moricofer-Zwez et al., 1970, Eventoff and Gurskaya, 1975, Aebi et al., 1976, Scherz et al., 1976, Grimes, 1980), there are only a few studies dealing with the pathology of this enzyme, especially in the children (Zanetti and Giunta, 1963, Shadrin, 1974, Storozhuk et al., 1977).

The purpose of this investigation was to study the erythrocyte catalase activity in Greek population in different groups of age and the influence of some diseases on it. Furthermore, attempt was made to find out any possibility to detect double carriers of enzymopathies (Catalase and G-6-PD).

MATERIAL AND METHODS

Erythrocyte catalase activity was estimated in 1500 subjects. From those, 871 were children aged from 1 hour to 15 years and 629 adults aged from 18 to 90 years. One thousand one hundred ninty seven

(1.197) of them suffered from various diseases, while 101 children aged from 11 to 12 years and 202 adults aged from 18 to 60 years were healthy and used as controls. The patients, both children and adults, were divided into groups, according to the age and the disease. In all these subjects G-6-PD activity was also estimated.

Erythrocyte catalase activity was estimated by spectrophotometric method of Beer and Sizer as modificated by Aebi (1974). G-6-PD activity was estimated according to the Konberg and Horecker (1955) method.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of our studies are presented in tables I, II, III, IV.

TABLE I.

Mean value, S.D. and range of the erythrocyte catalase in different groups of age.

Groups	Age	No. of cases	Meanvalue of erythrocyte catalase (K/gHb)	S.D.	Range K/g.Hb
1. Premature newborns	1 hour - 30 days	21	169,33	47,05	78-250
2. Full-term neonates	1 hour - 30 days	104	182,63	51,86	72-380
3. Infants	1-12 months	157	205,55	51,83	108-386
4. Toddlers	1-3 years	154	217,37	52,55	68-340
5. Children of childhood	3-12 years	298	239,14	50,69	70-452
6. Pre-adolescents	12-15 years	36	228,81	55,19	156-418
7. Adults	20-30 years	45	228,44	43,12	158-330
8. Adults	30-60 years	233	232,84	48,76	134-400
9. Adults	60-90 years	149	221,89	40,90	98-320

TABLE II.

Mean value, S.D. and range of the erythrocyte catalase in the controls.

Group	Age	No. of cases	Mean value of erythrocyte catalase (K/g.Hb)	S.D.	Range K/g. Hb
1. Children	11-12 years	101	209,68	47,12	140-468
2. Adults	18-60 years	202	227,37	46,05	72-409

TABLE III.

Mean value, S.D. and range of the erythrocyte catalase in the groups of children with different diseases.

Groups	No. of children	Mean value of erythrocyte catalase (K/g.Hb)	S.D.	Range K/g. Hb
1. Full-term with various problems	42	188,38	51,51	88-264
2. Neonate jaundice	62	180,36	50,98	72-354
3. Reexamination of infants with jaundice	14	253,07	64,66	110-386
4. Neonate jaundice before phototherapy	7	174,28	29,06	144-214
5. Neonate jaundice after phototherapy	7	163,71	31,56	126-222
6. Congenital heart disease	24	226,91	72,70	128-364
7. G-6-PD deficiency	24	221,95	37,94	158-302
8. G-6-PD deficiency-Acute haemolysis	3	103,66	33,97	66-132
9. Hemolytic anaemias	11	210,90	40,24	130-256
10. Leukemias	11	263,50	40,16	82-316
11. Malignant disorders	4	218,00	49,71	176-290
12. Infections of the respiratory system	169	214,46	47,81	110-340

TABLE IV.

Mean value, S.D. and range of the erythrocyte catalase in the groups of adults with various diseases.

Groups	No. of cases	Mean value of erythrocyte catalase (K/g.Hb)	S.D.	Range K/g. Hb
1. Chronic renal failure	17	241,88	47,32	144-300
2. Haemodialysis	32	206,50	33,37	132-346
3. Renal transplantation	13	224,76	52,86	134-304
4. Malignant diseases	40	232,60	47,48	160-360
5. Leukemias	8	256,25	69,90	192-384

From the comparison of the results, a statistically significant difference was found: 1) in the group of the premature as to the other

groups except for the fullterm neonates, -2) on the full-term neonates and on the newborns as to the other groups, 3) in the group of the toddlers as to the children of childhood and 4) in the group of the children of childhood as to the adults.

Concerning the effect of the various diseases on the erythrocyte catalase activity in the children, a statistically significant difference was found: 1) in the group of children with leucemia under treatment, 2) in the group of children with G-6-PD deficiency during acute haemolysis and 3) in the group of newborns with jaundice of unknown aetiology who have been reexamined after 6 months.

In adults a statistically significant difference was found only in the group of the patients who had chronic renal failure and who had undergone peritoneal dialysis.

Among the 1,500 subjects that have been examined, 6 were found with hypocatalasia; 2 of them were children between 2½ and 7 years old and 4 were adults. From those, 2 were the children's fathers and the rest were a student 23 years old and a patient 78 years old.

From the estimation of G-6-PD in 871 children, we found 23 males with deficiency and 4 females with partial deficiency of the enzyme (25-62 u/10^9 red cells), while from the 629 adults there was found deficiency in 7 males and partial deficiency in 6 females (32-61 u/10^9 red cells).

None of the examined subjects had double deficiency of G-6-PD and of catalase.

CONCLUSION

From the above mentioned results the follow conclusions can be drawn:

1) The percentage (0.4%) of hypocatalasia persons in Greece is higher in comparison with other countries (Aebi and Suter, 1969, Takahara et al., 1960, Sjorady, 1973, Grimes, 1980).

2) The level of erythrocytes' catalase increases slowly from the newborn age until childhood, when it reaches the highest value, and then it decreases till it reaches that of the adults.

3) The value of catalase activity we found in the premature, full-term newborns and babies agrees with the results of Zanetti and Giunta (1963) concerning the groups of premature and full-term newborns. On the contrary, they found the same results in the group of babies as in the adults.

4) The increase of the erythrocyte catalase activity in children with acute lymphoblastic leukemia can not be explained yet (Heller, 1969, Zanetti and Giunta, 1963, Cheta and Cheta, 1979, Stankova, 1979).

5) The decrease of the erythrocyte catalase activity during acute hemolysis in children with G-6-PD deficiency, is due to the deficiency of NADPH (Eaton and Brewer, 1974).

6) The decrease of the erythrocyte catalase activity in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis, is explained by the toxic influence of the urea (Scherz and al., 1976).

REFERENCES

Aebi, H. and *Suter, H.* (1969): Catalase. In J. Yunis. Biochemical methods in red cell genetics. Academic Press, New York, London, pp. 255-288.

Aebi, H. (1974): Catalase. In H. V. Bergmeyer. Methods of enzymatic analysis. 2nd ed., Verlag Chemie Weinheim Academic Press, New York, London, pp. 673-684.

Aebi, H., Wyss, S. R., Scherz, B. and *Gross, J.* (1976): Properties of erythrocyte catalase from homozygotes and heterozygotes for Swiss-type acatalasemia. Biochem. Genet., 14: 791.

Cheta, N. and *Cheta, D.* (1979): Study of some erythrocytic enzymes in extracorpuscular hemolytic anaemias. Med. Int., 17, 93.

Eaton, J. W. and *Brewer, G. J.* (1974): Catalase and NA*V*PH-dependent catalase activation. In Surgenor, D. M. The red blood cell. 2nd ed. Vol. I, Academic Press, Inc. New York, London, p. 450.

Eventoff, W. and *Gurskaya, G. V.* (1975): The molecular symmetry of bovine liver catalase. J. Mol. Biol., 93: 55.

Grimes, A. J. (1980): Human red cell metabolism. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne.

Heller, H. (1969): Bedeutung der katalase für die Praxis. Med. Welt., 45: 2482.

Konberg, A., Horecker, B. (1955): Methods in enzymology. Academic Press. N. York 1, 323.

Morikofer-Zwez, S., Wartburg, J. P. and *Aebi, H.* (1970): Heterogenity of erythrocyte catalase: Variability of the isoelectric point. Experientia, 26: 945,

Scherz, B., Kuchinskas, E. J., Wyss, S. R. and *Aebi, H.* (1976): Heterogeneity of erythrocyte catalase. Eur. J. Biochem., 69: 603.

Schroeder, W. A., Sherlton, J. R., Shelton, J. B. and *Olson, B. M.* (1964): Some amino acid sequences in bovine-liver catalase. Biochim. Biophys. Acta, 89: 47.

Schroeder, W. A., Shelton, J. R., Shelton, J. B., Robberson, B. and *Apell, G.* (1969): The amino acid sequence of bovine liver catalase: A preliminary report. Arch. Biochem. Biophys., 131: 653.

Shadrin, S. A. (1974): Catalase activity of blood in healthy preschool and school age children. Pediatria, 1 : 52.

Stankova, L., Bigley, R., Wyss, S. R. and *Aebi, H.* (1979): Catalase and dehydroascorbate reductase in human polymorphonuclear leukocytes (PMN): Possible functional relationship. Experientia, 35: 852.

Storozhuk, P. G., Manohina, L. B., Criasnova, T. P. (1977): Changes of activity of some respiratory enzymes of blood healthy children depending on age. Pediatria, 6: 59.

Szorady, I. (1973): Pharmacogenetics. Principles and paediatric aspects. Akademia, Kiado, Budapest, pp. 82-87.

Takahara, S., Hamilton, H. B., Neel, J. V., Kobara, T. Y., Ogura, Y. and *Nishimura E. T.* (1960): Hypocatalasemia: A new genetic carrier state. J. Clin. Invest., 39: 610.

Takahara, S., Ogata, M., Kobara, T. Y., Nishimura, E. T. and *Brown, W. J.* (1962): The «catalase protein» of acatalasemia red blood cells. An electrophoretic and immunologic study. Lab. Invest., 11, 782.

Zanetti, P., Giunta, A. (1963): Studio sul comportamento della catalasi ematica nell'infanzia. Min. Ped., 15: 419.

'Επετηρὶς 'Ιατρικῆς Σχολῆς 'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 269-273, 1982

'Από τὴ 2η Παιδιατρικὴ Κλινικὴ
'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγήτρια Σ. Σκλαβούνου-Τσουρουκτσόγλου

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΛΑΣΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

Ὑπὸ
ΔΩΡΟΘΕΑ ΚΑΤΡΙΟΥ-ΝΙΚΟΛΑΚΑΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ἡ ἐργασία αὐτὴ ἀναφέρεται σὲ μελέτη τῆς δραστικότητας τῆς καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν αἱμοσφαιρίων στὸν Ἑλληνικὸ πληθυσμὸ σὲ διάφορες ἡλικίες καὶ σὲ διάφορες νόσους. 'Επίσης, καταβλήθηκε προσπάθεια γιὰ τὴν ἀνεύρεση διπλῶν φορέων ἐνζυμοπαθειῶν σὲ ἔρευνα πλατέως φάσματος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οἱ ἔρευνες σχετικὰ μὲ τὴ βιολογικὴ σημασία τῆς καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν αἱμοσφαιρίων στὰ παιδιὰ εἶναι λίγες (Zanetti and Giunta, 1963, Shadrin, 1974, Storozhuk καὶ συν., 1977), ἐνῶ πολλὲς εἶναι αὐτὲς ποὺ ἀναφέρονται στὴ δομὴ καὶ στὶς διάφορες ἰδιότητες τοῦ ἐνζύμου (Takahara, 1962, Schroeder καὶ συν., 1964, 1969, Morikofer-Zwez καὶ συν., 1970, Eventoff and Gurskaya, 1975, Aebi καὶ συν., 1976, Scherz καὶ συν., 1976, Grimes, 1980).

Σκοπὸς τῆς μελέτης αὐτῆς ἦταν νὰ μελετήσουμε τὴν καταλάση τῶν ἐρυθρῶν στοὺς Ἕλληνες, τὶς διακυμάνσεις της στὶς διάφορες ἡλικίες, τὴν ἐπίδραση ὁρισμένων νοσημάρων σ' αὐτὴν καὶ τὴν ἀνεύρεση διπλῶν φορέων ἐνζυμοπαθειῶν (Καταλάση + G-6-PD).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ἡ δραστικότητα τῆς καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν αἱμοσφαιρίων προσδιορίστηκε σὲ 1.500 ἄτομα. 'Από αὐτὰ 871 ἦταν παιδιὰ ἡλικίας 1 ὥρας - 15 ἐτῶν καὶ 629 ἐνήλικοι ἡλικίας 18-90 ἐτῶν. 'Από αὐτοὺς ποὺ ἐξετάστηκαν, 1.197 ἄτομα νοσηλεύονταν γιὰ διάφορα νοσήματα, ἐνῶ 101 παιδιὰ ἡλι-

κίας 11-12 ἐτῶν καὶ 202 ἐνήλικοι 18-60 ἐτῶν ἦταν ὑγιεῖς καὶ χρησίμευσαν ὡς μάρτυρες. Τοὺς ἀσθενεῖς, παιδιὰ καὶ ἐνήλικους, τοὺς χωρίσαμε σὲ ὁμάδες, σύμφωνα μὲ τὴν ἡλικία καὶ τὸ νόσημά τους.

Σὲ ὅλα αὐτὰ τὰ ἄτομα παράλληλα μὲ τὴν καταλάση τῶν ἐρυθρῶν προσδιορίσαμε καὶ τὴν ἐνεργότητα τῆς G-6-PD.

Ἡ ἐνεργότητα τῆς καταλάσης προσδιορίστηκε μὲ τὴ φασματοφωτομετρικὴ μέθοδο τῶν Beer καὶ Sizer ὅπως τροποποιήθηκε ἀπὸ τὸν Aebi (1974), ἐνῶ τῆς G-6-PD μὲ τὴ μέθοδο τῶν Konberg καὶ Horecker (1955).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τὰ ἀποτελέσματα τῆς μελέτης μας ἀναφέρονται στοὺς πίνακες 1, 2, 3, 4.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Μέση τιμή, σταθερὴ ἀπόκλιση καὶ κύμανση τιμῶν τῆς καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν αἱμοσφαιρίων στὶς διάφορες ὁμάδες ἡλικιῶν.

Ὁμάδες ἀτόμων ποὺ ἐξετάσθηκαν	Ἡλικία	Ἀριθμὸς ἀτόμων	Μέση τιμὴ καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν (K/g.Hb)	Σταθερὴ ἀπόκλιση (S.D.)	Κύμανση τιμῶν καταλάσης (K/g.Hb)
1. Πρόωρα νεογνὰ	1 ὥρ. - 30 ἡμ.	21	169,33	47,05	78-250
2. Τελειόμηνα νεογνὰ	1 ὥρ. - 30 ἡμ.	104	182,63	51,86	72-380
3. Βρέφη	1-12 μηνῶν	157	205,55	51,83	108-386
4. Νήπια	1-3 χρόνων	154	217,37	52,55	68-340
5. Παιδιὰ	3-12 χρόνων	298	239,14	50,69	70-452
6. Προέφηβοι	12-15 χρόνων	36	228,81	55,19	156-418
7. Ἐνήλικες	20-30 χρόνων	45	228,44	43,12	158-330
8. Ἐνήλικες	30-60 χρόνων	233	232,84	48,76	134-400
9. Ἐνήλικες	60-90 χρόνων	149	221,89	40,90	98-320

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Μέση τιμή, σταθερὴ ἀπόκλιση καὶ κύμανση τιμῶν τῆς καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν αἱμοσφαιρίων στοὺς ὑγιεῖς μάρτυρες.

Ὁμάδες τῶν ἀτόμων ποὺ ἐξετάσθηκαν Ἡλικία σὲ χρόνια	Ἀριθμὸς ἀτόμων	Μέση τιμὴ τῆς καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν K/g.Hb	Σταθερὴ ἀπόκλιση (S.D.)	Κύμανση τιμῶν τῆς καταλάσης K/g.Hb
1. Παιδιὰ : 11-12	101	209,68	47,12	140-468
2. Ἐνήλικοι: 18-60	202	227,37	46,05	72-409

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

Μέση τιμή, σταθερὴ ἀπόκλιση καὶ κύμανση τιμῶν τῆς καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν αἱμοσφαιρίων τῶν παιδιῶν στὶς διάφορες ὁμάδες νοσημάτων.

Ὁμάδες νοσημάτων	Ἀριθμὸς παιδιῶν	Μέση τιμὴ καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν K/g.Hb	Σταθερὴ ἀπόκλιση (S.D.)	Κύμανση τιμῶν τῆς καταλάσης K/g.Hb
1. Τελειόμηνα μὲ διάφορα προβλήματα	42	188,38	51,51	88-264
2. Ἴκτεροι αἱμολυτικοὶ	62	180,36	50,98	72-354
3. Ἐπανέλαγχος ἰκτέρων	14	253.07	64,66	110-386
4. Ἴκτεροι πρὶν ἀπὸ τὴ φωτοθεραπεία	7	174,28	29,06	144-214
5. Ἴκτεροι ἔπειτα ἀπὸ τὴ φωτοθεραπεία	7	163,71	31,56	126-222
6. Συγγενεῖς καρδιοπάθειες	24	226,91	72,70	128-364
7. Ἀνεπάρκεια G-6-PD	24	221,95	37,94	158-302
8. Ἀνεπάρκεια G-6-PD. Ὀξεία αἱμόλυση	3	103,66	33,97	66-132
9. Αἱμολυτικὲς ἀναιμίες	11	210,90	40,24	130-256
10. Λευχαιμίες	11	263,50	40,16	82-316
11. Κακοήθη νοσήματα	4	218,00	49,71	176-290
12. Νοσήματα ἀναπνευστικοῦ	169	214,46	47,81	110-340

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

Μέση τιμή, σταθερὴ ἀπόκλιση καὶ κύμανση τιμῶν τῆς καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν αἱμοσφαιρίων τῶν ἐνηλίκων στὶς διάφορες ὁμάδες νοσημάτων.

Ὁμάδες νοσημάτων	Ἀριθμὸς ἀτόμων	Μέση τιμὴ καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν K/g.Hb	Σταθερὴ ἀπόκλιση (S.D.)	Κύμανση τιμῶν τῆς καταλάσης K/g.Hb
1. Χρόνια νεφρικὴ ἀνεπάρκεια	17	241,88	47,32	144-300
2. Περιτοναϊκὴ διϋλιση	32	206,50	33,37	132-346
3. Μεταμόσχευση νεφροῦ	13	224,76	52,86	134-304
4. Κακοήθη νοσήματα	40	232,60	47,48	160-360
5. Λευχαιμίες	8	256,25	69,90	192-384

Ἀπὸ τὴ σύγκριση τῶν ἀποτελεσμάτων μας στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ βρέθηκε: 1) στὴν ὁμάδα τῶν πρόωρων σὲ σχέση μὲ τὶς ἄλλες ὁμάδες ἡλικιῶν ἐκτὸς ἀπὸ τὰ τελειόμηνα, 2) στὰ τελειόμηνα νεογνὰ καὶ στὰ βρέφη σὲ σχέση μὲ τὶς ὑπόλοιπες ὁμάδες, 3) στὴν ὁμάδα τῶν νηπίων σὲ σχέση μὲ τὰ παιδιὰ τῆς παιδικῆς ἡλικίας καὶ 4) στὴν ὁμάδα τῶν παιδιῶν τῆς παιδικῆς ἡλικίας σὲ σχέση μὲ τοὺς ἐνήλικες.

Ἀπὸ τὴν ἐπίδραση τῶν διαφόρων νοσημάτων στὴν καταλάση τῶν ἐρυ-

θρῶν στὰ παιδιά, στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ βρέθηκε: 1) στὴν ὁμάδα τῶν λευχαιμικῶν παιδιῶν ποὺ ὑποβάλλονταν σὲ θεραπεία, 2) στὴν ὁμάδα τῶν παιδιῶν μὲ ἀνεπάρκεια τῆς G-6-PD κατὰ τὴ διάρκεια ὀξείας αἱμόλυσης καὶ 3) στὴν ὁμάδα τῶν βρεφῶν ποὺ εἶχαν νεογνικὸ ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας καὶ ἐπανεξετάστηκαν σὲ χρόνο μεγαλύτερο ἀπὸ 6 μῆνες.

Στοὺς ἐνήλικες, στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ βρέθηκε μόνο στὴν ὁμάδα τῶν ἀσθενῶν μὲ χρόνια νεφρικὴ ἀνεπάρκεια ποὺ ὑποβάλλονταν σὲ περιτοναϊκὴ διύλυση.

Ἀπὸ τὰ 1.500 ἄτομα ποὺ ἐξετάσθηκαν βρέθηκαν 6 ἄτομα μὲ ὑποκαταλασία: 2 παιδιὰ ἡλικίας 2½ καὶ 7 ἐτῶν καὶ 4 ἐνήλικες. Ἀπὸ αὐτοὺς οἱ 2 ἦταν οἱ πατέρες τῶν παιδιῶν καὶ οἱ ἄλλοι ἦταν ἕνας φοιτητὴς 23 ἐτῶν καὶ ἕνας ἀσθενὴς 78 ἐτῶν.

Ἀπὸ τὸν προσδιορισμὸ τοῦ ἐνζύμου τῆς G-6-PD στὰ 871 παιδιά, 23 ἄρρενα εἶχαν πλήρη καὶ 4 θήλεα μερικὴ ἀνεπάρκεια τοῦ ἐνζύμου (25-62 u/10^9 ἐρυθρὰ) ἐνῶ ἀπὸ τοὺς 629 ἐνήλικες σὲ 7 ἄρρενες βρέθηκε πλήρης καὶ σὲ 6 θήλεις μερικὴ ἀνεπάρκεια τοῦ ἐνζύμου (32-61 u/10^9 ἐρυθρά).

Κανένα ἀπὸ τὰ ἄτομα ποὺ ἐξετάσθηκαν δὲν εἶχε συγχρόνως ἀνεπάρκεια τῆς G-6-PD καὶ τῆς καταλάσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ἀπὸ τὰ ἀποτελέσματα τῆς μελέτης αὐτῆς ἐξάγονται τὰ ἀκόλουθα συμπεράσματα:

1) Τὸ ποσοστὸ (0,4%) τῶν ὑποκαταλασικῶν ἀτόμων στὴν Ἑλλάδα εἶναι ὑψηλότερο σὲ σύγκριση μὲ ἄλλες χῶρες (Aebi and Sufer, 1969, Takahara καὶ συν., 1960, Sjorady, 1973, Grimes, 1980).

2) Ἡ στάθμη τῆς καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν αἱμοσφαιρίων αὐξάνεται προοδευτικὰ ἀπὸ τὴν νεογνικὴ ἡλικία μέχρι τὴν παιδική, ὅπου παρατηρεῖται μία σχετικὴ αὔξηση, στὴ συνέχεια δὲ τὸ ἐπίπεδό της εἶναι τὸ ἴδιο μὲ τοὺς ἐνήλικες.

3) Ἡ στάθμη τῆς ἐνεργότητας τῆς καταλάσης ποὺ βρέθηκε στὰ πρόωρα, τελειόμηνα νεογνὰ καὶ βρέφη συμφωνεῖ μὲ τὰ ἀποτελέσματα τῶν Zanetti and Giunta (1963) μόνο στὶς ὁμάδες τῶν πρόωρων καὶ τελειόμηνων νεογνῶν. Ἀντίθετα στὴν ὁμάδα τῶν βρεφῶν, αὐτοὶ βρῆκαν τιμὲς ὅπως καὶ στοὺς ἐνήλικες.

4) Ἡ αὔξηση τοῦ ἐπιπέδου τῆς καταλάσης τῶν ἐρυθρῶν στὰ παιδιὰ μὲ ὀξεία λεμφοβλαστικὴ λευχαιμία δὲν μπορεῖ νὰ ἐξηγηθεῖ ἀκόμα (Heller, 1969, Zanetti and Giunta, 1963, Cheta and Cheta, 1979, Stankova, 1979).

5) Ἡ ἐλάττωση τῆς καταλάσης κατὰ τὴν ὀξεία αἱμόλυση σὲ παιδιὰ μὲ ἀνεπάρκεια τῆς G-6-PD ὀφείλεται στὴν ἔλλειψη τοῦ NADPH (Eaton and Brewer, 1974).

6) Ἡ ἐλάττωση τοῦ ἐπιπέδου τῆς καταλάσης στοὺς ἀσθενεῖς μὲ χρόνια νεφρικὴ ἀνεπάρκεια πού ὑποβάλλονταν σὲ περιτοναϊκὴ διύλυση ἐξηγεῖται ἀπὸ τὴν τοξικὴ ἐπίδραση τῆς οὐρίας, ἡ ὁποία μειώνει τὴ δραστικότητα τῆς καταλάσης (Scherz καὶ συν., 1976).

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 274-290, 1982

From the Department of Neurological Surgery
Faculty of Medicine
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor G. Tavridis

THE EFFECT OF SENSORYMOTOR CORTEX LESIONS UPON THALAMIC NUCLEI

by
D. VASSILAKIS

ABSTRACT

In 18 adult dogs successful lesions were made in the sensorymotor cortex and the resulting degenerative changes in thalamic nuclei were investigated by silver impregnation methods (Nauta-Gygax and Fink-Heimer). Most of the animals were killed 6 to 7 days postoperatively so that retrograde degeneration was absent (thalamocortical axons).

The majority of the corticothalamic fibres leave internal capsule and after crossing nucleus reticularis (R) enter adjacent thalamic nuclei, mainly VL and VPL. Another bundle of corticothalamic fibres leave cerebral peduncle and terminates into posterior parts of the thalamus mainly in CM, VPM and PO.

Sensory cortex mainly projects to VPL, VPM and PO and there exist a topical arrangement of the degenerating fibres more clear for VP than for PO. Degenerations were also found in CM, VL, R and rarely in Pc and CL.

Lesions of the motor cortex produce extensive degenerations in VL which are denser in areas bordering the ventrobasal complex. Degenerations were also found in MD, CM, Pf, VPL and fewer in CL and Pc.

The above experimental data are discussed in the light of recent developments in neuroanatomy and applied neurophysiology. Considering that there exist a «gating function» in the different thalamic nuclei, we recommend implanted electrodes in the sensori-motor cortex, in order to modify (via corticothalamic

fibres) the abnormal neural inputs at the level of the different thalamic gates (nuclei).

Key words: Corticothalamic connections
Thalamus.

INTRODUCTION

Although a large amount of work has been done for the neuron circuitry between cerebral cortex and thalamus, this mainly concerns the thalamocortical connections. However, the corticothalamic connections have not been extensively studied.

In recent years attention has been paid on the interpretation of neural mechanisms through which the cerebral cortex modifies the transmitted impulses at the thalamic levels. To approach this problem a detailed knowledge of corticothalamic connections seems to be of paramount importance.

Connections of this type have been studied in animals by the old Marchi method and the recent more sensitive silver inpregnated methods. Most publications refer partly to these connections (Sachs, 1909, Biemond, 1930, Auer, 1956, Krieg, 1954, 1963) and have only been specifically investigated by a few authors (Chandler, 1964, Jones and Powell, 1968, Rinvik, 1968, 1972, Kunzle, 1976). Their functional significance is not well known, since its anatomy has not yet been thoroughly studied.

For the above reasons and for a better understanding of their functions, a detailed analysis of the corticothalamic connections has been carried out in this experimental study.

MATERIAL AND METHODS

In 18 adult dogs, weighing 8-12 kgr and under Pentothal anesthesia cortical lesions were made with a wire, having an external diameter of 1 or 2 mm, which was heated and inserted in the cortex 2 to 3 mm deep. Using the microscope at this step, (magnification 40), the procedure was easily carried out, avoiding hemmorhage and cerebral oedema. Additional similar lesions were made in the surrouding cortex until the cumulative lesion had the desired size (4-8 mm). It was necessary to insert the wire 2 to 3 mm deep, because the thickness of the cortex in dogs was 3 to 4 mm as measured in 3 different experiments.

The animals were put to death 5 to 10 days postoperatively by perfusion with saline and 10% neutral formalin. After a further period

of fixation varying from 3 to 4 weeks, during which time the site of the lesion was photographed, the thalamus was isolated and coronal sections were made on the freezing microtome at 30 μ.

The frozen sections were collected in groups of 10. One of each was stained by the Klüver-Barrera method, another section by Nauta-Gygax and in a few experiments some sections were stained by the Fink-Heimer method.

Klüver-Barrera method was necessary for the recognition of the thalamic structures. The degenerating axons and their terminal arborizations were shown by the silver impregnated methods of Nauta and Fink-Heimer.

In Nauta sections the degenerating fibres are irregularly fragmented and have a granular appearance. The mode by which these fibres terminate in the thalamus is not so clear by this method. According to that, in this study the term terminal degeneration is used to show that a group of degenerating fibres ends in a limited thalamic area.

Because most of the animals were killed 6 to 7 days postoperatively, the presence of retrograde fibre degeneration (Thalamocortical axons) was almost completely absent. With such survival times only corticothalamic degenerating axons are present.

Successful lesions were made in 18 dogs and for the purpose of this presentation they were divided into 8 groups.

In the first group lesions were made in the whole sensorymotor cortex including, sometimes, portions of the underlying white matter.

In 2, 3, 4 and 5 groups cortical lesions were made in somatic motor area. In the remaining 6, 7 and 8 groups lesions were made in the somatic sensory cortex.

Axonal degeneration in the thalamic nuclei was recorded on projection drawings of the silver sections and of the Klüver-Barrera sections. The terminal degenerations are indicated in the drawings by dots whereas the passing fibres are indicated as parallel broken lines. This was done on the most representative sections of the thalamus (1 to 9) starting from the posterior comissure posteriorly to the optic chiasma anteriorly.

For the presentation of the thalamic nuclei, the international terminology was used and the abbreviations used in the figures are derived from the same terminology.

RESULTS

The description of our experimental results will be limited to the main degenerating findings in the thalamic nuclei and no details will be considered.

Group 1. Cortical lesions of the whole sensorymotor cortex.

Four cases of this type are considered in this group (experiments 1, 2, 3 and 4). In figure 1 the cortical lesions of these cases and the distribution of the degenerating terlinal and passing fibres in thalamic nuclei in exp. 2, are represented.

A great number of degenerating fibres leave the cerebral peduncle at the mesodiencephalic junction and terminate to the most posteriorly situated parts of the thalamus. The posterior group of thalamic nuclei (PO) receives regenerating fibres througout its extent. The degenerating fibres are usually of thick calibre and their terminal ramifications are not so clear as they are in the ventrobasal group of nuclei. Node generating fibres were found in the lateral part of the geniculata mediale (MGp). On the contrary, degenerations were found in the medial part of this nucleus (MGmc) which, according to many authors, belongs to PO. Very few terminal degenerations were located in lateralis posterior (LP) and were usually found on the borders with VPL.

A large amount of degenerating fibres were observed in the ventrobasal complex (VB), which is constituted from VPL and VPM. The degenerating fibres are of thick calibre and are present throughout the rostrocaudal extent of these nuclei.

Abundant terminal degenerations were also seen in ventralis lateralis (VL) and especially in its basal parts. The fibres are of thinner calibre than those in PO and VB complex. Very few degenerating fibres were observed in the medial parts of this nucleus (near the internal medullary lamina) and on the borders with ventralia anterior (VA).

Abundand terminal degenerations were found in intralaminar nuclei. In the nucleus parafascicularis (Pf) the observed degenerations were located lateral to the fibres of fasciculus retroflexus of Meynert.In centromedian (CM) most of the degenerating fibres were located in its basal parts. Fewer degenerating fibres were found in centralis lateralis (CL) and paracentralis (PC).

Extensive terminal degenerations were observed in medialis dorsalis (MD), usually located in the ventrolateral part of its caudal half.

All fibres which terminate in these nuclei (Pf, CM, Pc, CL, MD) are of thin calibre.

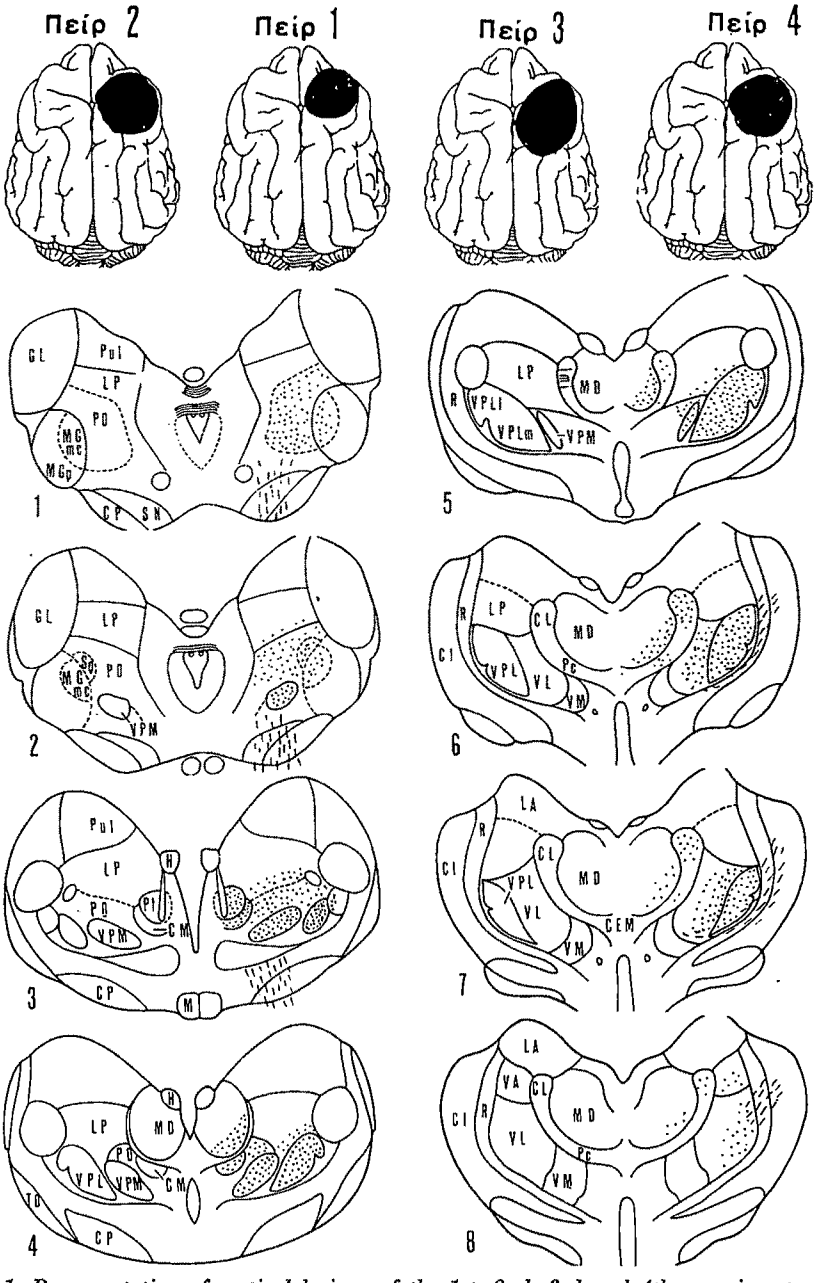


Fig. 1. Representation of cortical lesions of the 1st, 2nd, 3rd and 4th experiment and distribution of degenerating terminal and passing fibres in the thalamus following a large lesion of the sensorymotor cortex in experiment 2.

Εἰκόνα 1. Σχηματικὴ ἀπεικόνιση τῶν φλοιοδῶν βλαβῶν τοῦ 1ου, 2ου, 3ου καὶ 4ου πειράματος καὶ κατανομὴ τῶν τελικῶν ἐκφυλίσεων καὶ διερχομένων ἰνῶν στὸ θάλαμο μετὰ ἀπὸ ὁλοκληρωτικὴ καταστροφὴ τοῦ κινητικοῦ καὶ αἰσθητικοῦ φλοιοῦ στὸ 2ο πείραμα.

Group 2. Cortical lesions of the medial part of anterior sigmoid gyrus. Motor area.

Three experiments of this type are included in this group (exp. 12, 13 and 14).

Terminal degenerations were observed in all the intralaminar nuclei (CM, Pf, Pc and CL). Most of these fibres were of thin calibre. Degenerations were also found in MD and were located in the ventrolateral part of its caudal half. The majority of degenerating fibres were present in VL, throughout its rostrocaudal extension and were denser in the basal and lateral parts of the nucleus especially where VL borders on the VB complex. Degenerating fibres were found in VPL and were denser in its lateral and basal parts. No terminal degenerations were found in PO and VPM.

Group 3. Cortical lesions of the lateral part of the anterior sigmoid gyrus. Motor area.

Two experiments of this type are considered in this group (exp. 8 and 10).

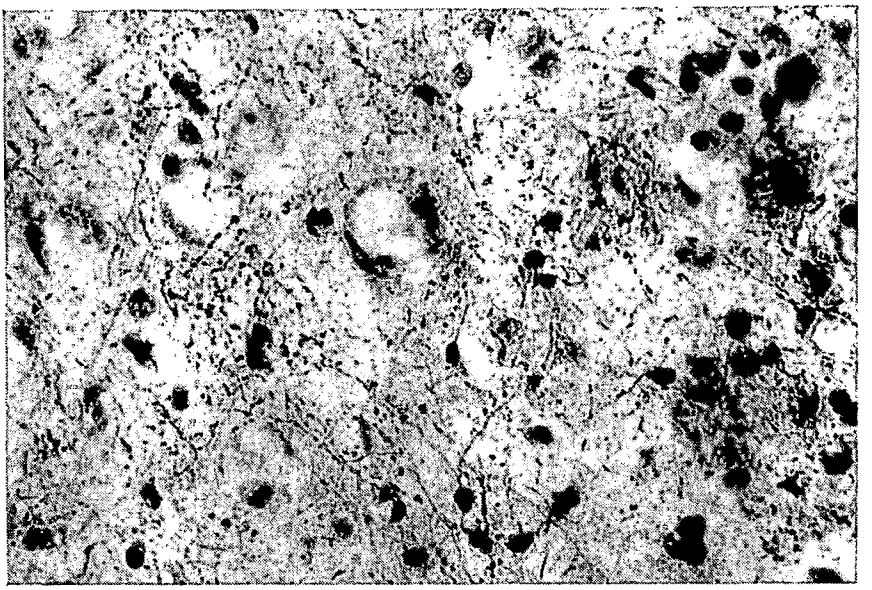


Fig. 2. Terminal degenerations in medialis dorsalis (MD) after lesion of the motor cortex in experiment 8. Survival time, 7 days. Nauta-Gygax × 252.

Εἰκόνα 2. Τελικὲς ἐκφυλίσεις στὸν ἔσω ραχιαῖο πυρήνα τοῦ θαλάμου μετὰ ἀπὸ βλάβη τῆς κινητικῆς περιοχῆς στὸ 8ο πείραμα. Nauta-Gygax × 252.

The resulting degenerating changes in MD and intralaminar nuclei (CM, Pf, CL, Pc) in this group are the same as they were in group (fig. 2). Degenerating fibres in VPL were usually noticed in its basal and medial parts (VPLm). The majority of terminal degeneration areas were located in VL (fig. 3) throughout its rostrocaudal extent. Not a clear arrangement is present although their distribution is denser ventromedially and especially in areas bordering the dorsal aspects of the VB complex.

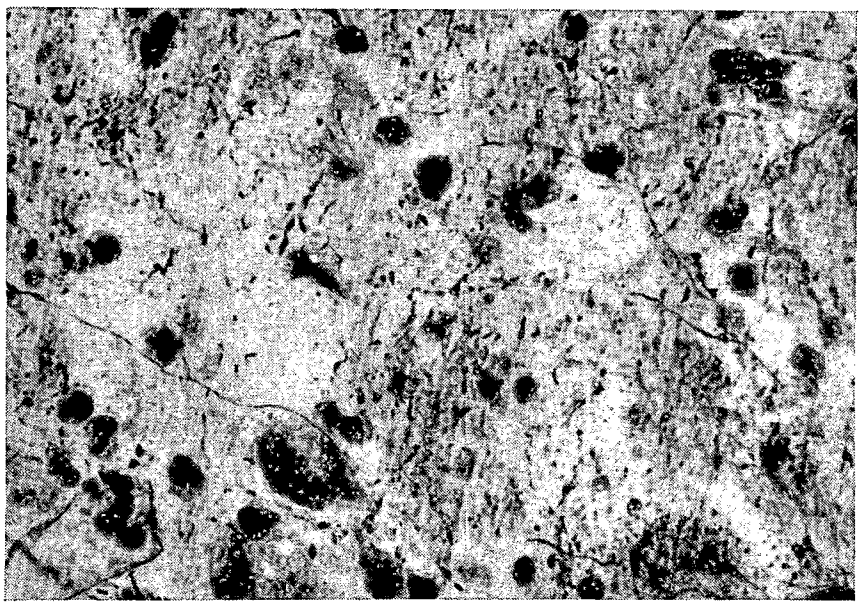


Fig. 3. Terminal pericellular degenerations in ventralis lateralis (VL) in 8th experiment. Motor cortex lesion. Nauta-Gygax × 320.

Εἰκόνα 3. Τελικὲς περικυτταρικὲς ἐκφυλίσεις στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου στὸ 8ο πείραμα. Βλάβη τῆς κινητικῆς περιοχῆς. Nauta-Gygax × 320.

Group 4. Cortical lesions of the anterior medial parts of the posterior sigmoid gyrus (anteriorly to the dimple). Motor area.

Only one experiment of this type is included in this group (exp. 11).

The terminal degenerations in MD and intralaminar nuclei are the same as in the previous group. An appreciable number of degenerations were noticed in VPL, especially in its ventrolateral parts (VPLl). The majority of degenerating fibres terminate in VL in its basolateral parts. No degenerations were present in PO or VPM.

Group 5. Cortical lesions of the lateral part of the posterior sigmoid

gyrus (anteriorly to the dimple). Motor area.

Only one experiment of this type is included in this group (exp. 6).

Degenerating fibres of fine calibre were found in all intralaminar nuclei (CM, Pf, CL, Pc) as they were in groups 2, 3 and 4. Degenerations in MD were less dense than in previous group, allways located in its ventrolateral part.

Terminal degenerations were observed in VPL in its mediobasal part (VPLm).

The nucleus ventralis lateralis (VL) receives the majority of the degenerating fibres. Terminal degenerations are usually located in its basal and medial parts and they are denser on the borders with VB complex.

No degenerations were found in PO, VPM and VM.

Group 6. Cortical lesions of the medial part of the posterior sigmoid gyrus (posteriorly to the dimple). Somatic sensory area.

Two experiments of this type are included in this group (exp. 5 and 18).

In these experiments the most posteriorly situated parts of the thalamus show terminal degenerations. An appeciable number of them are located in PO. Most of these fibres are of thick calibre and their distribution is related to the lateral part of PO.

The majority of terminal degenerations are located in VPL. Their distribution concerns the lateral part of the nucleus (VPLl) in its whole rostrocaudal extension. Terminal degenerations were also found in VL, mainly distributed in its ventral and lateral part. Abundant terminal degenerations were observed in CM especially distributed in its ventrolateral parts. On the contrary, no degenerations were found in Pf or MD.

Group 7. Cortical lesions of the lateral part of posterior sigmoid gyrus (Posteriorly to the dimple). Somatic sensory area.

Two experiments of this type are considered in this group (exp. 7 and 9).

Most of the terminal degenerations were observed in PO and VPL.

The degenerations in PO were of thick calibre and were usually distributed in its middle part. The resulting degenerations in VPL are usually located in its medial part (VPLm) being denser on the borders with VL area and they are present throughout its rostrocaudal extent.

Degenerations were also present in the medial parts of VL especially on the borders with the dorsal aspects of VPL.

In CM degenerations were abundant usually locating in its ventrolateral part, although in Pf and MD they were completely absent. Finally, some degenerating fibres were found in nucleus reticularis (R).

Group 8. Cortical lesions of the caudal part of the coronal gyrus. Somatic sensory area.

Three experiments of this type are included in this group (exp. 15, 16 and 17).

The majority of terminal degenerating fibres terminate in nucleus ventralis posteromedialis (VPM). The distribution of degenerating fibres concerns the whole area of the nucleus rostrocaudally and ventrodorsally. The fibres are usually of thick calibre.

Abundant terminal degenerations were present in PO and especially in its medial parts where it borders on the dorsal aspects of VPM. Degenerating fibres were also found in VL in its mediobasal parts and especially where it borders on the VPM.

No degenerating fibres were found in MD and a few in Pf. On the contrary, they were present in CM and they were of thin calibre. A few degenerations were also noticed in nucleus Reticularis (R).

DISCUSSION

In a study on corticothalamic connections with techniques of axonal degeneration, the presence of thalamocortical axons (retrograde degeneration) could be considered as degenerating findings in the thalamus. In the present study, most of the animals were killed 6 to 7 days postoperatively, so that the resulting degenerations in the thalamus could be attributed to the corticothalamic fibres. Previous investigators, (Rinvik, 1968, Jones and Powell, 1968, Rinvik, 1972), have shown that with such restricted survival times retrograde degeneration (thalamocortical axons) is almost always absent.

Electron microscopic studies have shown, (Walberg, 1971, Grofova and Rinvik, 1974), that after a cortical lesion the degenerating fibres terminate in the same thalamic nuclei where degenerations are shown by Nauta-impregnated methods. However it must be stressed that, by Nauta methods, degenerating pericellular fibres are impregnated, although the actual endings (boutons) remain unimpregnated. The applied methods seem, therefore, to be reliable for the study of corticothalamic connections.

As far as the course of the corticothalamic fibres of sensorymotor

origin is concerned, previous authors have shown, (Chandler, 1964, Scheibel and Scheibel, 1966, Rinvik, 1968, 1972), that these terminating fibres, before ending in thalamic nuclei, follow two different routes. A great number of them leaves the internal capsule and after crossing the nucleus reticularis (R) enter adjacent thalamic nuclei (VA, VL, VPL). Another part of corticothalamic fibres leaves the cerebral peduncles more posteriorly at the level of the mesodiancephalic junction (Rinvik, 1968) and proceeds to the posteriomedially situated parts of the thalamus (VPM, CM and PO).

These two routes of the corticothalamic fibres were noticed in the present esperiments (fig. 4). In a previous study, (Vassilakis and Hitchcock, 1978), concerning stimulations studies on thalamic nuclei

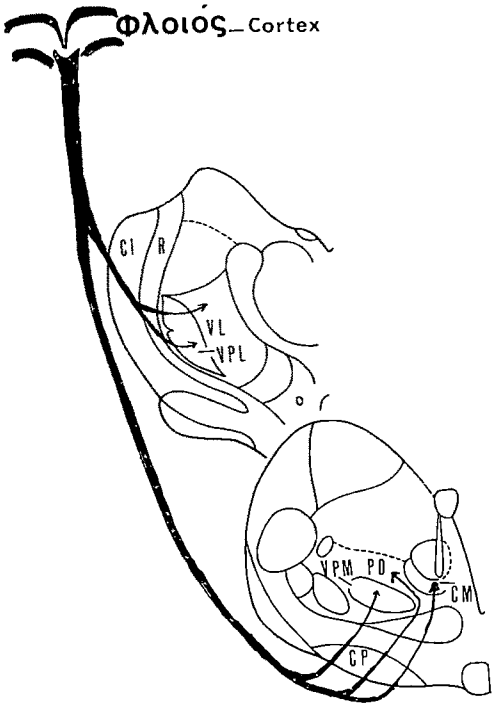


Fig. 4. A part of the corticothalamic fibres, after crossing R, terminates into adjacent nuclei (VL, VPL). Another bundle of them leaves cerebral peduncle and terminates into posterior parts of the thalamus (VPM, PO, CM).

Εἰκόνα 4. Ἕνα μέρος ἀπὸ τὶς φλοιοθαλαμικὲς ἴνες, ἀφοῦ διασχίσει τὸ δικτυωτὸ πυρήνα, καταλήγει σὲ γειτονικοὺς πυρῆνες (ΩΛ, ΨΡΛ). Μία ἄλλη δεσμίδα φλοιοθαλαμικῶν ἰνῶν ἐγκαταλείπει τὰ ἐγκεφαλικὰ σκέλη καὶ καταλήγει στὰ ὀπίσθια καὶ ἔσω τμήματα τοῦ θαλάμου (κυρίως VPM, PO καὶ CM).

during basal thalamotomy for intractable pain, the resulting painfull responses after thalamic stimulation were interpreted in the light of the presence of afferent sensory systems. On the base of these findings, that there exist second corticothalamic bundle, the whole procedure of basal thalamotomy must be considered as far as it concerns the mode by which this procedure releives patients suffering from intractable pain.

It has been established that VL and VB complex receive the majority of degenerating fibres coming from sensory motor cortex, (Sachs, 1909, Riese, 1930, Mettler, 1935c, 1974b, Krieg, 1954, 1963, Auer, 1956, Niimi et al., 1963, Chandler, 1964, Petras, 1965, Kusama et al., 1966, Jones and Powell, 1968, Grofova and Rinvik, 1974, Kunzle, 1976, Sotnichencko, 1976).

In these experiments both motor and sensory cortical areas project to VL, but there exists a gradual decrease in the amount of degenerations, where the lesion is moved from the anteriorly situated motor area to the sensory area situated posteriorly. The degeneration in VL is ventrally denser and especially in areas bordering the dorsal aspects of the ventrobasal complex. Medial and lateral parts of the motor cortex project into lateral and medial parts of VL respectively, although the topical arrangement is not so clear. Another characteristic of this projection is the unilateral one and those projections are rare medially (VM) and anteriorly (VA).

The functional significance of these fibres has not been yet well understood. Massion (1976/77) assumes that the VL nuclear group is always included in the motor thalamus, whatever the criteria chosen: this nucleus is the main thalamic relay for pallidal and cerebellar efferents going to the motor cortex and additionally receives fibres from the sensorymotor cortex. It is also well known that, VL and VA are not a simple relay on the way to the motor cortex but that they have a gating function for the cerebellar efferents (Massion, 1976/77).

The question, therefore, is if nucleus (VL) has also a gating function for the descending corticothalamic fibres.

Neuroanatomical and neurophysiological papers (Rispal-Padel et al., 1970, 1973, Strick, 1973, 1976) correlate the different «functional zones» of VL with different areas of cerebral motor cortex. Such a functional correlation is however difficult to be proved since this study is a pure anatomical one. It could be only pointed out that the majority of the corticothalamic fibres terminate in a region of VL which borders on VPL and it is named V.i.m. This last nucleus receives impulses from

the cerebellum and, in the light of recent work, (Asanuma et al., 1979, Larsen et al., 1979), cells are located in this nucleus through which the motor cortex directly receives impulses from the periphery.

According to the above opinion, we assume that corticothalamic fibres to VL should be taken into consideration when the cerebellar and pallidal efferents reach the VL on their way to the motor cortex. In pathological conditions such as tremor, spasticity, epilepsy or abnormal movements, the efferent pallidothalamic and cerebello-thalamic impulses produce a disfunction at the level of gating function of the VL group. The corticothalamic bundle, therefore, could modify (theroetically) the impulses at this multisynaptic level (VL) and correct the whole organization of both posture and movements. Jasper et al. (1972) have demostrated that after cooling the motor cortex, the experimentally produced tremor may be erradicated. This is an example how the corticothalamic bundle could modify the disorganized cerebellothalamic impulses.

On the ground of the above analysed data we think that the implantation of the electrodes in the motor cortex in clinical conditions by which there exists an imballance at the thalamic VL levels, is indicated. The only problem is to find the code by which electrical stimulations should be sent via the corticothalamic bundle to VL in order to correct the functionally anbormal impulses coming out from cerebellum or basal ganglia.

In these experiments we found that the medial and lateral parts of the somatic sensory area project to the lateral and medial parts of VPL respectively. From the coronal gyrus, corticothalamic fibres terminyte in VPM. A roughly similar organization is recognized for the posterior nuclear group (PO) although such a fibre arrangement is not so clear. Additionally, the motor cortex projects to the sensory thalamus (VPL).

Our results confirmed the findings of previous authors, (Chandler, 1964, Rinvik, 1968, Jones and Powell, 1968), although some differences exist as far as the final distribution of degenerating fibres is concerned.

The abundant degenerating fibres in these thalamic nuclei (VPL, VPM, PO), coming out mainly from the sensory cortex, must be under consideration when the various transmitted sensory impulses from the periphery cross the thalamus. It is well known that impulses coming out from the sensory somatic area, influence the ascending sensory inputs at the different levels of the spinal cord or trigeminal nuclei, (Darian Smith and Yokota, 1966), and the question which arises is if a

similar influence is exercised at thalamic levels: the fact that in the VPL, VPM and PO fibres from posterior columnes and spinothalamic tract, (Boivie, 1978, 1979), terminate, is an indication for the gating function of these nuclei in which, to our opinion, the ascending sensory impulses should be filtrated by the descending corticothalamic fibres.

According to the above mentioned hypothesis, implantation of electrodes in the sensory cortical area could modify by electrical stimulation the ascending painfull impulses, resulting in clinical improvement of patients suffering from intractable pain. It is also necessary to know the code by which electrical stimulations should be sent to the thalamus.

In our experiments, an appreciable number of fine corticothalamic fibres terminate in MD and specifically in its ventrolateral part: The functional significance of this projection which is coming out from the motor cortex is difficult to be explained.

Motor responses have been reported by Hassler (1955) after stimulation of this nucleus (MD), so that the above corticothalamic connection may be related to its motor behavior.

Abundant degenerations have been noticed in intralaminar nuclei after lesions of both motor and sensory cortex. Degenerations in CM are usually located in its ventrolateral part being denser after motor cortex lesions than after those of the sensory cortex. In Pf, terminal degenerations were only observed in its lateral part and they were completely absent medially to the habenulopeduncular tract. The degenerations in Pf were found only after lesions of the motor cortex. In the remaining intralaminar nuclei (CL and Pc), a few degenerative changes were observed.

These findings are similar to those other workers confirmed in previous papers, (Mettler, 1947, De Vito, 1969, Rinvik, 1968, Kunzle, 1976, Stonichencko, 1976), but their functional significance is still obscure.

Anatomical and clinical studies have recognized that the Pf-CM complex is related to the appreciation of pain, (Able-Fessard, 1967, 1973, Bowsher, 1975). The results of basal thalamotomy (Spiegel et al., 1966, Vassilakis and Hitchcock, 1978) are also indicative that this nuclear complex is interrelated with ascending sensory systems which transmit painfull impulses. Additionaly, lesions in this complex have been found specifically beneficial in certain diseases, such as sensory induced dystonia, myoclonus, involuntary motor disorders and some behaviour problems (Ramamurthi and Davidson, 1975). This multifunctional behaviour of the Pf-CM complex should be attributed to the existence of connections between Pf-CM complex and other areas of

the central nervous system, like the cerebellum, the globus pallidus, the reticular system, the spinal cord and the cortex. For the corticothalamic fibres which were found in this study terminating in this nuclear group, we think that further experimental and clinical studies will show their role in the control of sensory, motor and psychic functions.

CONCLUSION

After lesions of the sensorymotor cortex in dogs, a great amount of degenerating fibres were found terminating in the different thalamic nuclei. The existence of these degenerations must be considered in the light of present knowledge concerning sensorymotor activities of the thalamus.

The nucleus ventralis lateralis (VL) receives abundant degenerating fibres, specifically coming out from the motor cortex. We consider that this corticothalamic bundle exercises activity upon the transmitted cerebellothalamic and pallidothalamic impulses at the VL level of the motor thalamus. Following that implantation of electrodes (pacemakers) in premotor and motor cortex could modify the gating function of VL. In clinical conditions accompanied by tremor, spasticity or abnormal movements, in which the efferent pallidothalamic or cerebellothalamic systems are involved, we consider that implantation of electrodes in motor cortex could benefit the clinical symptoms of the patients. What we need, is the code by which electrical stimulations should be sent from the cortex to the thalamus. A further experimental study should be useful for the understanding of the corticothalamic control upon motor thalamus.

The nucleus ventralis posterior (VPL and VPM) and the posterior nuclear group (PO) receive a lot of degenerating fibres mainly coming out from the sensory cortex. We consider that the corticothalamic bundle which terminates to the above mentioned nuclei, filtrates the ascending sensory impulses and specifically those related with pain. The sensory nuclei of the thalamus (VP and PO) must represent gateswhich are controlled by the descending corticothalamic fibres.

According to this statement we should recommend implantation of electrodes in the somatic sensory cortical area in clinical conditions by which abnormal sensory impulses from the periphery are transmitted through the «gates' control» of the thalamus. Again, it is necessary to know the code by which electrical stimulations should be sent from the sensory cortex to the nuclei of the thalamus.

REFERENCES

Albe-Fessard, D. (1967): Organization of somatic central projections. Contr. sensory Physiol. 2 : 101-167.

Albe-Fessard, D. (1973): Electrophysiological methods for identification of thalamic nuclei. Z. Neurol. 205 : 15-28.

Asanuma, H., Larsen, K. D. and *Zarzecki* (1979): Peripheral input pathways projecting to the motor cortex in the cat. Brain Res. 172 (2) : 197-208.

Auer, J. (1956): Terminal degeneration in the diencephalon after ablation of the frontal cortex in the cat. J. Anat. (Lond) 90 : 30-41.

Bicmond, A. (1930): Experimental anatomische Untersuchungen über die corticofugalen optischen Verbindungen bei Kannichen und Affen. Z. Ges. Neurol. Psychiat. 129 : 65-127.

Boivie, J. (1978): Anatomical observations on the dorsal column nuclei, their thalamic projection and the cytoarchitecture of some somatosensory thalamic nuclei in the monkey. J. Comp. Neur., 178 : 17-48.

Boivie, J. (1979): An anatomical reinvestigation of the termination of the spinothalamic tracts in the monkey. J. Comp. Neur. 186 : 343-370.

Bowsher, D. (1975): Characteristics of central nonspecific somatosensory systems. In: The somatosensory system. Eds Kornhyber, Thieme, Stuttgart, pp. 68-77.

Chandler, C. R. (1964): Thalamic Termination of Corticofugal Fibers from Somatic Sensory Areas I and II in the Cat. An Experimental Degeneration Study. Thesis, Liverpool, pp. 103.

Darian-Smith, I. and *Yokota, T.* (1966): Corticofugal effects on different neuron types within the cat's brain stem activated by tactile stimulation of the face. J. Neurophysiol., 29 : 185-206.

De Vito, J. L. (1969): Projection from the cerebral cortex to intralaminar nuclei in monkey. J. Comp. Neurol. 136 : 193-201.

Fink, R. P. and *Heimer, L.* (1967): Two methods for selective silver impregnation of degenerating axons and their synaptic endings in the central nervous system. Brain Research, 4 : 369-374.

Grofova, J. and *Rinvik, E.* (1974): Light and electron microscopical studies of the normal structure and main afferent connections of the nuclei ventralis lateralis and ventralis anterior thalamic of the cat. Conf. Neurol., 36 (4-6) : 256-272.

Hassler, R. (1959): Functional anatomy of the thalamus. Congr. Lat. amer. Neurocir., VI, Montevideo, pp. 754-787.

Jasper, H. H., Lamarre, Y. and *Joffroy, A.* (1972): The effect of local cooling of the motor cortex upon experimental Parkinson-like tremor, shivering, voluntary movements, and thalamic unit activity in the monkey. In: Corticothalamic projections and sensorymotor activities. Eds Frigyesi, T. L., Rinvik, E. and Yahr, M. D., Raven Press, New York, pp. 461-473.

Jones, E. G. and *Powell, T. P. S.* (1968): The projections of the somatic sensory cortex upon the thalamus in the cat. Brain Research, 10 : 360-391.

Klüver, H. and *Barrera, E.* (1953): A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. J. Neuropath. and exper. Neurology, 12 : 400-403.

Krieg, W. J. S. (1954): Connections of the frontal cortex of the monkey.Thomas, Springfield, Illinois, pp. 299.

Krieg, W. J. S. (1963): Connections of the cerebral cortex. Brain Books, Evaston, Ill., p. 472.

Kunzle, H. (1976): Thalamic projections from the precentral motor cortex in Macaca fascicularis. Brain Research, 105 (2) : 253-267.

Kusama, T., Otani, K. and *Kawana, E.* (1966): Projections of the motor, somatic sensory, auditory and visual cortices in cats. In: Correlative Neurosciences Fundamental mechanisms, Progress in Brain Research Eds Tokizane, T. and Shade, J. P., vol. 21A. Elsevier, Amsterdam, pp. 292-322.

Larsen, K. D. and *Asanuma, H.* (1979): Thalamic projections to the feline motor cortex studied with horseradish peroxidase. Brain Res., 172 (2) : 209-216.

Massion, J. (1976/77): The thalamus in the motor system. Appl. Neurophysiol., 39 : 222-238.

Mettler, F. A. (1935c): Corticofugal fiber connections of the cortex of Macaca mulatta. The parietal region. J. Comp. Neurol., 62 : 263-291.

Mettler, F. A. (1947b): Extracortical connections of the primate frontal cortex. II. Corticofugal connections. J. Comp. Neurol.. 86 : 116-166.

Nauta, W. J. and *Gygax, P. A.* (1954): Silver impregnation of degenerating axons in the central nervous system: A modified technic. Stain Technology, 29 : 91-93.

Niimi, K., Kishi, S., Miki, M. and *Fujita, S.* (1963): An experimental study of the course and termination of the projection fibers from cortical areas 4 and 6 in the cat. Folia Psychiat. Neurol. Jap., 17 : 167-216.

Petras, J. M. (1965): Some fiber connections of the precentral and postcentral cortex with the basal ganglia, thalamus and subthalamus. Trans. Amer. Neurol. Ass., 274-275.

Ramamurthi, B. and *Davidson, A.* (1975): Central Median Lesions. Analysis of 89 cases. Confinia, Neurol. 37 : 63-72.

Rinvik, E. (1968): The corticothalamic projections from the pericruciate and coronal gyri in the cat. An experimental study with silver-ipregnation methods. Brain Res., 10 : 79-119.

Rinvik, E. (1972): Organization of thalamus connections from motor and somatosensory cortical areas in the cat. In: Corticothalamic projections and sensorymotor activities. Eds Frigyesi, T. L., Rinvik, E. and Yahr, M. D. Raven Press, New York, pp. 57-90.

Rispal-Padel, L. and *Massion, J.* (1970): Relations between the ventrolateral nucleus and the motor cortex in the cat. Exp. Brain Res. 10 : 331-339.

Rispal-Padel, L., Massion, J. and *Grangetto, A.* (1973): Relations between the ventrolateral thalamic nucleus and motor cortex and their possible role in the central organization of motor control. Brain Research, 60 : 1-20.

Sachs, E. (1909): On the structure and functional relations of the optic thalamus. Brain, 32 : 95-186.

Scheibel, M. E. and *Scheibel, A. B.* (1966): Patterns of organization in specific and nonspecific thalamic fields. In: The Thalamus. Eds Purpura, D. P. and Yahr, M. D. Columbia, Un. Press, N. York, pp. 13-46.

Sotnichencko, T. S. (1976): Convergence of the descending pathways of motor, visual and limbic cortex in the cat di- and mesencephalon, Brain Res. 116 : 401-415.

Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Szekly, E. G. and *Gildenberg, P. L.* (1966): Medial and basal thalamotomy in so-called intractable pain. In: Pain. Eds Knighton, Dumke, Little Brown, Boston, pp. 503-507.

Strick, P. L. (1973): Light microscopic analysis of the cortical projection of the thalamic ventrolateral nucleus in the cat. Brain Res., 55 : 1-24.

Strick, P. L. (1976): Anatomical analysis of the ventrolateral thalamic input to primate motor cortex. J. Neurophysiol., 39 : 1020-1031.

Vassilakis, D. and *Hitchcock, E.* (1978): Sensory responses following stimulation of the thalamus and upper mesencephalon. Neurologia et Psychiatria, 1: 108-115.

Walberg, F. (1971): Does silver impregnate normal and degenerating boutons? A study based on light and electron microscopical observations of the inefrior olive. Brain Res., 31 : 47-65.

'Επετηρὶς 'Ιατρικῆς Σχολῆς 'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 291-303, 1982

'Από τὴν ἔκτακτη "Εδρα τῆς Νευροχειρουργικῆς κλινικῆς
'Ιατρικῆς Σχολῆς
'Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Γ. Ταυρίδης

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΤΟΥ ΑΙΣΘΗΤΟΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΣΤΟΥΣ ΠΥΡΗΝΕΣ ΤΟΥ ΘΑΛΑΜΟΥ

Ὑπὸ

Δ. ΒΑΣΙΛΑΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σὲ 18 σκύλους ἔγιναν ἀλλοιώσεις στὴν κινητικὴ καὶ τὴν αἰσθητικὴ περιοχὴ τοῦ φλοιοῦ καὶ οἱ ἐκφυλίσεις ποὺ παρατηρήθηκαν στοὺς πυρῆνες τοῦ θαλάμου μελετήθηκαν μὲ τὶς ἀναγωγικὲς μεθόδους ἐμποτισμοῦ μὲ ἄργυρο (Nauta-Gygax καὶ Fink-Heimer).

Τὰ περισσότερα πειραματόζωα θυσιάστηκαν 6 ἕως 7 ἡμέρες μετὰ τὴν ἐγχείρηση μὲ ἀποτέλεσμα νὰ μὴν ὑπεισέρχεται στὶς ἐκφυλιστικὲς ἀλλοιώσεις τοῦ θαλάμου ἡ ἀνάστροφη ἐκφύλιση (θαλαμοφλοιώδεις ἄξονες).

Η πλειονότητα τῶν φλοιοθαλαμικῶν ἰνῶν ἐγκαταλείπει τὴν ἔσω κάψα καὶ ἀφοῦ διασχίσει τὸ δικτυωτὸ πυρήνα (R) καταλήγει σὲ γειτονικοὺς πυρῆνες καὶ κυρίως στὸν ἔξω κοιλιακὸ (VL) καὶ στὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ (VPL). Μιὰ ἄλλη δεσμίδα φλοιοθαλαμικῶν ἰνῶν ἐγκαταλείπει τὰ ἐγκεφαλικὰ σκέλη καὶ καταλήγει στὶς πιὸ πίσω περιοχὲς τοῦ θαλάμου καὶ κυρίως στὸν κεντρικὸ πυρήνα (CM), στὸν ὀπίσθιο ἔσω κοιλιακὸ (VPM) καὶ στὴν ὁμάδα τῶν ὀπίσθιων πυρήνων (PO).

Ο αἰσθητικὸς φλοιὸς προβάλλει κυρίως στὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ (VPL), ὀπίσθιο ἔσω κοιλιακὸ (VPM) καὶ στὴν ὀπίσθια ὁμάδα τῶν πυρήνων (PO). Υπάρχει τοπογραφικὴ ὀργάνωση σ' αὐτὴ τὴν προβολὴ ποὺ ἀφορᾶ τὸν ὀπίσθιο κοιλιακὸ πυρήνα (VPL καὶ VPM). Εκφυλίσεις ἐπίσης βρέθηκαν στὸν κεντρικὸ (CM), στὸν ἔξω κοιλιακὸ (VL), στὸ δικτυωτὸ (R) καὶ λιγότερες στὸν ἔξω κεντρικὸ (CL) καὶ παρακεντρικὸ (Pc).

Βλάβες τοῦ κινητικοῦ φλοιοῦ προκαλοῦν ἄφθονες ἐκφυλίσεις

στὸν ἔξω κοιλιακὸ (VL) καὶ ἰδιαίτερα στὶς περιοχὲς ὅπου συνορεύει μὲ τὸ βασικὸ κοιλιακὸ σύμπλεγμα τῶν πυρήνων (VB). Ἐκφυλίσεις ἐπίσης παρατηρήθηκαν στὸν ἔσω ραχιαῖο (MD), στὸν κεντρικὸ (CM), στὸν παραδεσμικὸ (Pf), στὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ VPL) καὶ λιγότερες στὸν παρακεντρικὸ (Pc) καὶ ἔξω κεντρικὸ (CL).

Τὰ πειραματικὰ εὑρήματα συζητοῦνται στὸ φῶς τῶν πρόσφατων ἐξελίξεων τῆς νευροανατομίας καὶ τῆς ἐφαρμοσμένης νευροφυσιολογίας. Θεωρώντας ὅτι ὑπάρχει μία λειτουργία πύλης στοὺς διάφορους θαλαμικοὺς πυρῆνες, συνιστοῦμε τὴν ἐμφύτευση ἠλεκτροδίων στὸν αἰσθητικοκινητικὸ φλοιὸ γιὰ νὰ τροποποιήσουμε, διὰ τῆς φλοιοθαλαμικῆς ὁδοῦ, τὶς προσκομιζόμενες ἀνώμαλες νευρικὲς ὧσεις στὸ ὕψος τῶν διαφόρων πυλῶν (πυρήνων) τοῦ θαλάμου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γιὰ τὸ κύκλωμα ἐγκεφαλικὸς φλοιὸς καὶ θάλαμος ἔχουν γίνει ἀρκετὲς μελέτες καὶ ἀφοροῦν κυρίως τὶς θαλαμοφλοιώδεις συνδέσεις. Ἀντίθετα, οἱ φλοιοθαλαμικὲς συνδέσεις ἂν καὶ εἶναι ἄφθονες, ὅπως καὶ οἱ προηγούμενες, δὲν ἔχουν ἀρκετὰ μελετηθεῖ.

Κατὰ τὰ τελευταῖα χρόνια αὐξάνεται σταθερὰ τὸ ἐνδιαφέρον γιὰ τὴν κατανόηση τῶν μηχανισμῶν ἐκείνων μέσω τῶν ὁποίων ὁ ἐγκεφαλικὸς φλοιὸς ἐπηρεάζει τὰ ἐρεθίσματα ποὺ διέρχονται στὸ ὕψος τοῦ θαλάμου. Γιὰ τὴν κατανόηση αὐτοῦ τοῦ προβλήματος ἡ λεπτομερὴς γνώση τῶν φλοιοθαλαμικῶν συνδέσεων ἔχει θεμελιώδη σημασία.

Συνδέσεις μεταξὺ φλοιοῦ καὶ θαλάμου ἔχουν μελετηθεῖ στὰ ζῶα μὲ τὴν παλιὰ μέθοδο τοῦ Marchi καθὼς καὶ μὲ τὶς πρόσφατες ἀναγωγικὲς μεθόδους ἐμποτισμοῦ μὲ ἄργυρο. Στὶς περισσότερες ἐρευνητικὲς ἐργασίες οἱ συγγραφεῖς ἀναφέρονται μερικῶς σ' αὐτὲς τὶς συνδέσεις (Sachs, 1909, Biemond, 1930, Auer, 1956, Krieg, 1954, 1963) καὶ μόνο λίγοι ἐρευνητὲς ἔχουν ἀσχοληθεῖ συστηματικὰ μὲ τὶς φλοιοθαλαμικὲς συνδέσεις (Chandler, 1964, Jones and Powell, 1968, Rinvik, 1968, 1972, Kunzle, 1976). Ἡ λειτουργικὴ σημασία αὐτῶν τῶν ἰνῶν δὲν εἶναι σαφής, ἐφόσον ἀνατομικὰ δὲν ἔχουν μελετηθεῖ ἱκανοποιητικά.

Γιὰ τοὺς παραπάνω λόγους ἐπιχειρεῖται μιὰ λεπτομεριακὴ ἀνάλυση τῶν συνδέσεων τοῦ αἰσθητικοκινητικοῦ φλοιοῦ καὶ τῶν πυρήνων τοῦ θαλάμου, σ' αὐτὴ τὴν πειραματικὴ ἐργασία ποὺ ἔγινε σὲ σκύλους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Σὲ 18 ἐνήλικες σκύλους, βάρους 8-12 κιλῶν, καὶ κάτω ἀπὸ γενικὴ ἀναι-

σθησία (30-40 mgr Pentothal/kgr) προκλήθηκαν φλοιώδεις βλάβες μὲ ἕνα μεταλλικὸ σύρμα διαμέτρου 1 ἢ 2 χιλιοστῶν, τὸ ὁποῖο ἀφοῦ θερμαίνεται, στὴ συνέχεια βυθίζεται στὸ φλοιὸ σὲ βάθος 2 μέχρις 3 χιλστ. Σ' αὐτὴ τὴ φάση, μὲ τὴ βοήθεια μικροσκοπίου (μεγέθυνση 40), ἀποφεύγεται ἡ αἱμορραγία καὶ τὸ ἐγκεφαλικὸ οἴδημα. Στὴ συνέχεια τὸ μεταλλικὸ σύρμα βυθίζεται καὶ πάλι σὲ παρακείμενο τμῆμα τοῦ φλοιοῦ, ἕως ὅτου ἐπιτευχθεῖ τὸ μέγεθος τῆς ἐπιθυμητῆς βλάβης (συνήθως διαμέτρου 4-8 χιλιοστά). Τὸ μεταλλικὸ σύρμα ἦταν ἀναγκαῖο νὰ βυθιστεῖ 2-3 χιλιοστὰ ἐπειδὴ τὸ πάχος τοῦ φλοιοῦ στὸ σκύλο βρέθηκε νὰ κυμαίνεται μεταξὺ 3-4 χιλιοστῶν σὲ μετρήσεις ποὺ κάναμε σὲ τρία διαφορετικὰ πειραματόζωα μὲ Cresyl-violet.

Μετὰ παρέλευση 5-10 ἡμερῶν τὸ πειραματόζωο θανατώνεται καὶ διὰ μέσου τῆς προσθίας ἀορτῆς ἐπιτελεῖται ἔκπλυση τοῦ ἀγγειακοῦ δικτύου μὲ φυσιολογικὸ ὀρὸ καὶ στὴ συνέχεια μονιμοποίηση μὲ ἔγχυση φορμόλης 10%. Στὴ συνέχεια, οἱ ἐγκέφαλοι γιὰ 3 ὡς 4 ἑβδομάδες φυλάγονται σὲ διάλυμα φορμόλης 10% καὶ ἡ φλοιώδης βλάβη φωτογραφίζεται καὶ ἐλέγχεται γιὰ νὰ ἀποδειχτεῖ ἂν τηρεῖ τοὺς ὅρους τῆς ἀμιγοῦς φλοιώδους βλάβης. Στὴ συνέχεια, ἀπομονώνεται ὁ θάλαμος καὶ σὲ μικροτόμο ψύξεως λαμβάνονται στεφανιαῖες τομὲς πάχους 30 μικρῶν. Οἱ τομὲς αὐτὲς ἀνὰ 10 τοποθετοῦνται σὲ εἰδικὲς πλαστικὲς θῆκες ποὺ περιέχουν διάλυμα φορμαλίνης 10%. Ἀπὸ κάθε ὁμάδα τῶν 10 τομῶν, μιὰ ἀπὸ αὐτὲς χρωματίζεται μὲ τὴ μέθοδο Klüver-Barrera, μία μὲ τὴ μέθοδο Nauta-Gygax (1954) καὶ σὲ ὁρισμένα πειραματόζωα ἄλλη μιὰ τομὴ μὲ τὴ μέθοδο Fink-Heimer (1967).

Ἡ μέθοδος Klüver-Barrera κρίθηκε ἀπαραίτητη γιὰ τὴν ἀναγνώριση τῶν πυρηνικῶν ὁμάδων τοῦ θαλάμου, ἐνῶ γιὰ τὴν κατάδειξη τῶν ἐκφυλισμένων ἰνῶν στὸ θάλαμο ἔγιναν οἱ χρώσεις κατὰ Nauta-Gyrax (1954) καὶ Fink-Heimer (1960).

Μὲ τὴ μέθοδο Nauta-Gygax οἱ ἐκφυλισμένοι ἄξονες ἔχουν κομβολογιοειδῆ ἐμφάνιση καὶ σχηματίζουν τελικὲς διακλαδώσεις γύρω ἀπὸ τὰ σώματα τῶν κυττάρων στὶς περιοχὲς ὅπου καταλήγουν. Ὁ τρόπος μὲ τὸν ὁποῖο μιὰ ἐκφυλισμένη νευρικὴ ἴνα ἔρχεται σὲ ἐπαφὴ μὲ τὸ σῶμα τοῦ κυττάρου ἢ τοῦ δενδρίτου (συναπτικὰ πεδία) εἶναι δύσκολο νὰ καταδειχτεῖ μὲ αὐτὴ τὴ μέθοδο· γι' αὐτὸ σ' αὐτὴ τὴ μελέτη ὁ ὅρος τελικὴ ἐκφύλιση χρησιμοποιεῖται γιὰ νὰ δείξει ὅτι μιὰ ὁμάδα ἐκφυλισμένων ἰνῶν καταλήγει σὲ μιὰ ὁρισμένη περιοχὴ τοῦ θαλάμου.

Ἐπειδὴ τὰ περισσότερα πειραματόζωα θανατώθηκαν μετὰ παρέλευση 6-7 ἡμερῶν ἀπὸ τὴν ἐγχείρηση, δὲν ὑπῆρχε ἀνάστροφη ἐκφύλιση (θαλαμοφλοιώδεις ἄξονες), διότι μὲ τέτοιους χρόνους ἐπιβιώσεως συναντῶνται μόνο ἐκφυλισμένοι φλοιοθαλαμικοὶ ἄξονες.

Ἐπιτυχεῖς βλάβες στὸ φλοιὸ ἔγιναν σὲ 18 πειραματόζωα τὰ ὁποῖα διαιρέσαμε σὲ 8 ὁμάδες, ἀνάλογα μὲ τὴ θέση τῆς βλάβης.

Στὴν 1η ὁμάδα ἡ φλοιώδης βλάβη ἀφορᾶ ὁλόκληρη τὴν κινητικὴ καὶ αἰσθητικὴ περιοχή.

Στὴ 2η, 3η, 4η καὶ 5η ὁμάδα ἡ φλοιώδης βλάβη ἀφορᾶ τμήματα τῆς κινητικῆς περιοχῆς, ἐνῶ στὶς ὑπόλοιπες ὁμάδες (6η, 7η καὶ 8η) ἡ φλοιώδης βλάβη ἀφορᾶ τμήματα μόνο τῆς αἰσθητικῆς περιοχῆς.

Κατὰ τὴν περιγραφὴ τῶν πειραμάτων γίνεται σχηματικὴ ἀπεικόνιση τῶν βλαβῶν στὸ φλοιὸ καὶ τῶν ἐκφυλίσεων ποὺ παρατηρήθηκαν στὸ πιὸ ἀντιπροσωπευτικὰ τμήματα τοῦ θαλάμου. Οἱ θερμικὲς βλάβες στὸ φλοιὸ ἀπεικονίζονται μὲ μέλαινα περιοχή, οἱ τελικὲς ἐκφυλίσεις στὸ θάλαμο μὲ στικτὲς περιοχές, ἐνῶ οἱ ἴνες ποὺ περνοῦν (passing fibres) ἀναπαρίστανται μὲ διακεκομένες παράλληλες γραμμές. Οἱ ἀντιπροσωπευτικὲς περιοχὲς τοῦ θαλάμου ἀριθμήθηκαν ἀπὸ 1 ὡς 9 μὲ διεύθυνση ἀπὸ τὶς ὀπισθιαίτερες περιοχὲς (ὀπίσθιος σύνδεσμος) πρὸς τὰ πρόσω (ὀπτικὸ χίασμα) καὶ ἡ ἀπόσταση μεταξὺ τῶν δύο γειτονικῶν περιοχῶν εἶναι περίπου 1 χιλιοστό. Γιὰ τὴν κατάδειξη τῶν διαφόρων περιοχῶν τοῦ θαλάμου χρησιμοποιήθηκε ἡ διεθνὴς ὀνοματολογία καὶ πάνω στὰ σχήματα ἀναγράφονται οἱ διεθνεῖς συντμήσεις τῶν ὅρων ποὺ χρησιμοποιοῦνται.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ἡ περιγραφὴ τῶν πειραματικῶν εὑρημάτων θὰ περιοριστεῖ στὶς πλέον χαρακτηριστικὲς ἐκφυλιστικὲς ἀλλοιώσεις στοὺς πυρῆνες τοῦ θαλάμου καὶ δὲν θὰ ἀναφερθοῦμε σὲ λεπτομέρειες.

Ὁμάδα 1η. Ὁλοκληρωτικὴ βλάβη τῆς κινητικῆς καὶ αἰσθητικῆς φλοιώδους περιοχῆς.

Στὴν ὁμάδα αὐτὴ περιλαμβάνονται 4 πειραματόζωα (πειρ. 1, 2, 3 καὶ 4). Στὴν εἰκόνα 1 ἀναφέρονται οἱ φλοιώδεις βλάβες τῶν πειραμάτων καὶ ἡ κατανομὴ τῶν τελικῶν ἐκφυλίσεων καὶ διερχομένων ἰνῶν (passing fibres) ὅπως βρέθηκαν στὸ 2ο πείραμα. Στὸ ὕψος τοῦ ὀπίσθιου συνδέσμου (εἰκόνα 1), δηλαδὴ στὴ μεσεγκεφαλικὴ συμβολή, ἕνας μεγάλος ἀριθμὸς ἐκφυλισμένων ἰνῶν ἐγκαταλείπει τὰ ἐγκεφαλικὰ σκέλη καὶ καταλήγει στὶς περισσότερο ὀπίσθιες περιοχὲς τοῦ θαλάμου.

Ἡ ὁμάδα τῶν ὀπίσθιων πυρήνων (PO) δέχεται τελικὲς ἐκφυλίσεις σ' ὅλη τὴν ἔκτασή της. Οἱ ἐκφυλισμένες ἴνες εἶναι μᾶλλον παχιὲς καὶ δὲν ἐμφανίζουν χαρακτηριστικὸ δικτυωτὸ ἰνῶν γύρω ἀπὸ τὰ κύτταρα ὅπως συμβαίνει μὲ τὶς ἀπολήξεις στοὺς πυρῆνες τοῦ βασικοῦ κοιλιακοῦ συμπλέγματος (VB). Στὸ ἔξω τμῆμα τοῦ ἔσω γονατώδους σώματος (MGp) δὲν βρέθηκαν ἐκφυλίσεις, ἐνῶ στὸ ἔσω τμῆμα του, δηλαδὴ τὸ μεγαλοκυτταρικὸ (MGmc) βρέθηκαν ἐκφυλίσεις ἂν καὶ περιορισμένης ἐκτάσεως. Εἶναι γνωστὸ ὅτι ὁρι-

σμένοι συγγραφεῖς περιλαμβάνουν στὴν ὁμάδα τῶν ὀπισθίων πυρήνων τὸ μεγαλοκυτταρικὸ τμῆμα τοῦ ἔσω γωνατώδους σώματος.

Λίγες ἐκφυλίσεις βρέθηκαν στὸν ἔξω ὀπίσθιο πυρήνα τοῦ θαλάμου (LP) καὶ αὐτὲς κυρίως στὰ σύνορα τοῦ πυρήνα αὐτοῦ μὲ τὸ βασικὸ κοιλιακὸ σύμπλεγμα (VB).

Ὁ μεγαλύτερος ἀριθμὸς τῶν ἐκφυλισμένων ἰνῶν παρατηρήθηκε στὸ βασικὸ κοιλιακὸ σύμπλεγμα τῶν πυρήνων, τὸ ὁποῖο ἀποτελεῖται ἀπὸ τὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ (VPL) καὶ τὸν ὀπίσθιο ἔσω κοιλιακὸ (VPL), καὶ στοὺς δύο κύριους αἰσθητικοὺς πυρῆνες τοῦ θαλάμου, στοὺς ὁποίους καταλήγουν οἱ ἀνιοῦσες αἰσθητικὲς ὁδοί. Οἱ ἐκφυλισμένες ἴνες εἶναι παχιὲς καὶ ἀνευρίσκονται σὲ ὁλόκληρο τὸν προσθιοπίσθιο ἄξονα τῶν πυρήνων αὐτῶν.

Ἀφθονία τελικῶν ἐκφυλίσεων παρατηρεῖται ἐπίσης στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου (VL) καὶ ἰδιαίτερα στὰ βασικά του τμήματα. Οἱ ἐκφυλισμένες ἴνες σ' αὐτὸν τὸν πυρήνα, εἶναι λεπτοτέρας διαμέτρου ἀπὸ ἐκεῖνες ποὺ βρίσκονται στὸ βασικὸ κοιλιακὸ σύμπλεγμα ἢ στὴν ὀπίσθια ὁμάδα τῶν πυρήνων (PO). Πολὺ λίγες τελικὲς ἐκφυλίσεις βρέθηκαν στὸ ἔσω τμῆμα τοῦ ἔξω κοιλιακοῦ (πλησίον τοῦ ἔσω μυελώδους πετάλου) καὶ ἐκεῖ ὅπου συνορεύει μὲ τὸν πρόσθιο κοιλιακὸ πυρήνα (VA).

Ἄφθονες τελικὲς ἐκφυλίσεις παρατηρήθηκαν καὶ στοὺς ἐνδοπετάλιους πυρῆνες (IL). Στὸν παραδεσμικὸ πυρήνα (Pf) οἱ ἐκφυλίσεις βρέθηκαν ἐπὶ τὰ ἐκτὸς τῆς ἡνιοσκελικῆς δεσμίδας, ἐνῶ στὸν κεντρικὸ (CM) οἱ περισσότερες ἀπὸ τὶς ἐκφυλίσεις ἐντοπίζονταν στὰ βασικά του τμήματα. Πολὺ λίγες τελικὲς ἐκφυλίσεις παρατηρήθηκαν στὸν παρακεντρικὸ (Pc) καὶ ἔξω κεντρικὸ (CL) πυρήνα τοῦ θαλάμου.

Ἀρκετὲς τελικὲς ἐκφυλίσεις βρέθηκαν καὶ στὸν ἔσω ραχιαῖο πυρήνα τοῦ θαλάμου (MD) καὶ ἐντοπίζονταν κυρίως στὸ βασικὸ καὶ ἔξω τμῆμα αὐτοῦ.

Εἶναι χαρακτηριστικὸ ὅτι ὅλες οἱ ἴνες ποὺ καταλήγουν στοὺς ἐνδοπετάλιους πυρῆνες εἶναι λεπτῆς διαμέτρου.

Ὁμάδα 2η. Φλοιώδεις βλάβες τοῦ ἔσω τμήματος τῆς πρόσθιας σιγμοειδοῦς ἕλικας. Κινητικὴ περιοχή.

Στὴν ὁμάδα αὐτὴ περιλαμβάνονται 3 πειράματα τὸ 12ο, 13ο καὶ 14ο.

Τελικὲς ἐκφυλίσεις· παρατηρήθηκαν σὲ ὅλους τοὺς ἐνδοπετάλιους πυρῆνες καὶ ἦταν λεπτῆς διαμέτρου. Ἐκφυλίσεις ἐπίσης παρατηρήθηκαν στὸν ἔσω ραχιαῖο πυρήνα (MD), ἰδιαίτερα στὰ βασικὰ ἔξω τμήματα τοῦ ὀπισθίου ἡμίσεος τοῦ πυρήνα. Ἡ πλειονότητα ὅμως τῶν τελικῶν ἐκφυλίσεων παρατηρήθηκε στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα (VL) καὶ ἰδιαίτερα στὰ βασικὰ καὶ ἔξω τμήματά του, ἐκεῖ ὅπου συνορεύει μὲ τὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακό. Ἐκφυλίσεις ἐπίσης βρέθηκαν στὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα (VPL), περισσότερο

συχνὲς στὴν ὀπίσθια ὁμάδα τῶν πυρήνων (PO) καὶ στὸν ὀπίσθιο ἔσω κοιλιακὸ (VPM).

Ὁμάδα 3η. Φλοιώδεις βλάβες στὸ ἔξω τμῆμα τῆς πρόσθιας σιγμοειδοῦς ἕλικας. Κινητικὴ περιοχή.

Στὴν ὁμάδα αὐτὴ περιλαμβάνονται δύο πειράματα, τὸ 8ο καὶ τὸ 10ο.

Οἱ ἐκφυλίσεις ποὺ παρατηρήθηκαν στοὺς ἐνδοπετάλιους πυρῆνες καὶ τὸν ἔσω ραχιαῖο πυρήνα (εἰκόνα 2) εἶναι παρόμοιες μὲ ἐκεῖνες ποὺ βρέθηκαν στὰ πειράματα τῆς προηγούμενης ὁμάδας. Καὶ σ' αὐτὰ τὰ πειράματα βρέθηκαν ἐκφυλίσεις στὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα καὶ ἐντοπίζονταν κυρίως στὰ βασικὰ καὶ ἔσω τμήματα τοῦ πυρήνα (VPLm). Ἡ πλειονότητα ὅμως τῶν ἐκφυλισμένων νευρικῶν ἰνῶν βρέθηκε στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα (εἰκόνα 3), χωρὶς σαφὴ τοπογραφικὴ κατανομή, ἀλλὰ μὲ προτίμηση στὶς περιοχὲς ὅπου συνορεύει μὲ τὸ βασικὸ κοιλιακὸ σύμπλεγμα τῶν πυρήνων.

Ὁμάδα 4η. Φλοιώδεις βλάβες στὸ πρόσθιο ἔσω τμῆμα τῆς ὀπίσθιας σιγμοειδοῦς ἕλικας. Κινητικὴ περιοχή.

Ἕνα πείραμα ἀνήκει στὴν ὁμάδα αὐτή, τὸ 11ο.

Οἱ τελικὲς ἐκφυλίσεις ποὺ παρατηρήθηκαν στοὺς ἐνδοπετάλιους (CM, Pf, Pc, CL) καὶ ἔσω ραχιαῖο πυρήνα (MD) εἶναι παρόμοιες μὲ τῶν προηγούμενων ὁμάδων. Στὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ παρατηρήθηκαν λίγες ἐκφυλίσεις καὶ ἀφοροῦσαν τὸ βασικὸ καὶ ἔξω τμῆμα αὐτοῦ (VPLl), ἐνῶ ἡ πλειονότητα τῶν τελικῶν ἐκφυλίσεων βρέθηκε στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα (VL) καὶ ἰδιαίτερα στὰ βασικὰ καὶ ἔξω τμήματα τοῦ πυρήνα. Δὲν παρατηρήθηκαν ἐκφυλίσεις στὴν ὀπίσθια ὁμάδα τῶν πυρήνων (PO) καὶ στὸν ὀπίσθιο ἔσω κοιλιακὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου.

Ὁμάδα 5η. Φλοιώδεις βλάβες τῆς ἔξω περιοχῆς τῆς ὀπίσθιας σιγμοειδοῦς ἕλικας, μπροστὰ ἀπὸ τὴν ὀπίσθια σταυροειδὴ αὔλακα. Κινητικὴ περιοχή.

Στὴν ὁμάδα αὐτὴ ἀνήκει ἕνα μόνο πείραμα, τὸ 6ο.

Λεπτὲς ἐκφυλισμένες ἶνες βρέθηκαν σὲ ὅλους τοὺς ἐνδοπετάλιους πυρῆνες ὅπως καὶ στὶς προηγούμενες ὁμάδες. Οἱ ἐκφυλίσεις στὸν ἔσω ραχιαῖο πυρήνα (MD) ἦταν λιγότερο πυκνὲς συγκριτικὰ μὲ τὶς προηγούμενες ὁμάδες, ἀλλὰ καὶ πάλι βρέθηκαν στὰ βασικὰ καὶ ἔξω τμήματα τοῦ πυρήνα αὐτοῦ. Λίγες ἐκφυλίσεις βρέθηκαν στὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα καὶ ἰδιαίτερα στὰ ἐσωβασικὰ τμήματα αὐτοῦ (VPLm).

Ἡ πλειονότητα τῶν τελικῶν ἐκφυλίσεων παρατηρήθηκε στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα (VL) καὶ ἰδιαίτερα στὶς περιοχὲς ὅπου συνορεύει μὲ τὸ βασικὸ κοιλιακὸ σύμπλεγμα.

Καὶ σ' αὐτὴ τὴν ὁμάδα δὲν βρέθηκαν ἐκφυλίσεις στὴν ὀπίσθια ὁμάδα τῶν πυρήνων (PO) καὶ στὸν ὀπίσθιο ἔσω κοιλιακὸ (VPM).

Ὁμάδα 6η. Φλοιώδεις βλάβες στὸ ἔσω τμῆμα τῆς ὀπίσθιας σιγμοειδοῦς ἕλικας (πίσω ἀπὸ τὴν ὀπίσθια σταυροειδὴ αὔλακα - dimple). Αἰσθητικὴ περιοχή.

Στὴν ὁμάδα αὐτὴ περιλαμβάνονται δύο πειράματα, τὸ 5ο καὶ 18ο κατὰ σειρά.

Σ' αὐτὰ τὰ πειράματα οἱ τελικὲς ἐκφυλίσεις βρέθηκαν στὰ περισσότερο ὀπίσθια τμήματα τοῦ θαλάμου. Ἀρκετὲς ἐκφυλίσεις βρέθηκαν στὴν ὀπίσθια ὁμάδα τῶν πυρήνων (PO) καὶ ἀφοροῦσαν περισσότερο τὰ ἔξω (πλάγια) τμήματα τῆς περιοχῆς αὐτῆς. Ἡ πλειονότητα ὅμως τῶν τελικῶν ἐκφυλίσεων παρατηρήθηκε στὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου καὶ ἀφοροῦσε τὴν ἔξω περιοχὴ τοῦ πυρήνα (VPLl), σὲ ὁλόκληρο τὸν προσθιοπίσθιο ἄξονά του. Λίγες σχετικὰ ἐκφυλίσεις βρέθηκαν στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα (VL) καὶ ἦταν ἐντοπισμένες κυρίως στὰ ἐξωβασικὰ τμήματά του.

Ἀφθονία λεπτῶν ἐκφυλισμένων ἰνῶν βρέθηκε στὸν κεντρικὸ πυρήνα (CM), ἐνῶ δὲν παρατηρήθηκαν ἐκφυλίσεις στὸν παραδεσμικὸ (Pf) καὶ ἔσω ραχιαῖο (MD).

Ὁμάδα 7η. Φλοιώδεις βλάβες τοῦ πλάγιου τμήματος τῆς ὀπίσθιας σιγμοειδοῦς ἕλικας (πίσω ἀπὸ τὴν ὀπίσθια σταυροειδὴ αὔλακα). Αἰσθητικὴ περιοχή.

Στὴν ὁμάδα αὐτὴ ἀνήκουν δύο πειράματα, τὸ 7ο καὶ τὸ 9ο.

Τελικὲς ἐκφυλίσεις παρατηρήθηκαν στὴν ὀπίσθια ὁμάδα τῶν πυρήνων (PO) καὶ ἦταν περισσότερο πυκνὲς στὸ μεσαῖο τμῆμα τοῦ πυρήνα. Ἀφθονία τελικῶν ἐκφυλίσεων βρέθηκε στὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα, σὲ ὁλόκληρο τὸν προσθιοπίσθιο ἄξονά του καὶ ἀφοροῦσαν κυρίως τὰ ἔσω τμήματα τοῦ πυρήνα καὶ ἰδιαίτερα κοντὰ στὰ σύνορα μὲ τὸν ἔξω κοιλιακό. Ἐκφυλίσεις παρατηρήθηκαν ἐπίσης στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα καὶ ἰδιαίτερα στὰ ἐσώτερα τμήματά του καὶ ἐκεῖ ὅπου συνορεύει μὲ τὴ ραχιαία ἐπιφάνεια τοῦ ὀπίσθιου ἔξω κοιλιακοῦ.

Ἄφθονες ἐκφυλίσεις βρέθηκαν στὸν κεντρικὸ πυρήνα (CM) καὶ λίγες στὸν δικτυωτὸ (R). Δὲν παρατηρήθηκαν ἐκφυλίσεις στὸν παραδεσμικὸ (Pf) καὶ ἔσω ραχιαῖο (MD).

Ὁμάδα 8η. Φλοιώδεις βλάβες στὸ οὐραῖο τμῆμα τῆς στεφανιαίας ἕλικας. Αἰσθητικὴ περιοχή.

Ἡ ὁμάδα αὐτὴ περιλαμβάνει 3 πειράματα, τὸ 15ο, 16ο καὶ 17ο.

Ἡ πλειονότητα τῶν τελικῶν ἐκφυλίσεων παρατηρεῖται στὸν ὀπίσθιο

ἔσω κοιλιακὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου (VPM). Οἱ ἐκφυλίσεις βρίσκονται σὲ ὁλόκληρο τὸν προσθιοπίσθιο ἄξονα, ἀλλὰ καὶ σὲ ὅλη τὴν ἔκταση τοῦ πυρήνα. Πρόκειται γιὰ παχειὲς ἐκφυλισμένες ἴνες.

Ἄφθονες τελικὲς ἐκφυλίσεις βρέθηκαν στὴν ὁμάδα τῶν ὀπίσθιων πυρήνων (PO) καὶ ἰδιαίτερα στὰ μέσα καὶ ἔσω κυρίως τμήματά της, ἐκεῖ ὅπου συνορεύει μὲ τὸν ὀπίσθιο ἔσω κοιλιακὸ πυρήνα. Ἐκφυλίσεις βρέθηκαν ἐπίσης στὸν ἔξω κοιλιακὸ (VL) καὶ κυρίως στὰ βασικὰ τμήματα τοῦ πυρήνα.

Δὲν βρέθηκαν ἐκφυλίσεις στὸν παραδεσμικὸ πυρήνα (Pf) καὶ στὸν ἔσω ραχιαῖο (MD). Στὸ δικτυωτὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου (R) βρέθηκαν σποραδικὲς ἐκφυλίσεις, ἐνῶ ἦταν ἀρκετὲς στὸν κεντρικὸ (CM) καὶ ἰδιαίτερα στὴ βάση τοῦ πυρήνα αὐτοῦ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σὲ μιὰ μελέτη πάνω στὶς φλοιοθαλαμικὲς συνδέσεις μὲ τεχνικὲς ἀξονικῆς ἐκφυλίσεως, ἡ παρουσία ἀνάστροφης ἐκφυλίσεως (θαλαμοφλοιώδεις ἄξονες) θὰ ἔδινε ψευδὴ εἰκόνα τῶν ἐκφυλιστικῶν ἀλλοιώσεων στὸ θάλαμο μετὰ ἀπὸ φλοιώδη βλάβη. Στὴν παρούσα πειραματικὴ μελέτη, οἱ ἐκφυλίσεις ποὺ παρατηρήθηκαν στοὺς πυρῆνες τοῦ θαλάμου πρέπει ν' ἀποδοθοῦν μόνο σὲ ἐκφυλισμένους φλοιοθαλαμικοὺς ἄξονες ἐφόσον τὰ περισσότερα πειραματόζωα θανατώθηκαν μέσα σὲ 6-7 ἡμέρες μετὰ ἀπὸ τὴ φλοιώδη βλάβη. Προηγούμενοι ἐρευνητὲς (Jones καὶ Powell, 1968, Rinvik, 1968, 1972) ἔχουν ἀναφέρει ὅτι μὲ αὐτοὺς τοὺς περιορισμένους χρόνους ἐπιβιώσεως τοῦ πειραματόζωου ἀποφεύγεται ἡ ἀνιούσα ἐκφύλιση καὶ ἡ μελέτη περιορίζεται στὶς φλοιοθαλαμικὲς ἴνες.

Μελέτες μὲ τὸ ἠλεκτρονικὸ μικροσκόπιο (Walberg, 1971, Grofova καὶ Rinvik, 1974) ἔχουν δείξει ὅτι στὶς περιοχὲς τοῦ θαλάμου ὅπου βρίσκονται ἐκφυλίσεις μὲ τὶς ἀναγωγικὲς μεθόδους ἀργύρου, στὶς ἴδιες περιοχὲς βρίσκονται ἐκφυλίσεις καὶ μὲ τὸ ἠλεκτρονικὸ μικροσκόπιο. Πρέπει ὅμως νὰ τονιστεῖ ὅτι μὲ τὶς ἀναγωγικὲς μεθόδους (Nauta-Gygax) ἐμπλουτίζονται οἱ ἐκφυλισμένοι ἄξονες καὶ οἱ περικυτταρικὲς διακλαδώσεις τῶν ἀξόνων, ἐνῶ δὲν ἐμπλουτίζονται οἱ πραγματικὲς ἀπολήξεις τῶν ἀξόνων (boutons). Ἐπειδὴ στὴν παρούσα ἐργασία σκοπὸς εἶναι νὰ παρουσιαστεῖ ἡ κατανομὴ τῶν ἐκφυλισμένων φλοιοθαλαμικῶν ἰνῶν στοὺς πυρῆνες τοῦ θαλάμου καὶ ὄχι ὁ τρόπος μὲ τὸν ὁποῖο καταλήγει ἡ ἐκφυλισμένη νευρικὴ ἴνα, θεωροῦμε ὅτι οἱ μέθοδοι ποὺ χρησιμοποιήθηκαν (Nauta-Gygax) εἶναι ἀρκετὰ ἀξιόλογες στὴ μελέτη τῶν φλοιοθαλαμικῶν συνδέσεων.

Ἀπὸ τὶς προηγούμενες πειραματικὲς μελέτες (Chandler, 1964, Scheibel, καὶ Scheibel, 1966, Rinvik, 1968, 1972) βρέθηκε ὅτι ἡ πορεία τῶν φλοιοθαλαμικῶν ἰνῶν ποὺ προέρχονται ἀπὸ τὸν αἰσθητικοκινητικὸ φλοιό, πρὶν

αὐτὲς καταλήξουν στοὺς θαλαμικοὺς πυρῆνες, ἀκολουθεῖ δύο διαφορετικοὺς δρόμους. Ἕνα μέρος τῶν φλοιοθαλαμικῶν ἰνῶν ἐγκαταλείπει τὴν ἔσω κάψα καὶ ἀφοῦ διασχίσει τὸ δικτυωτὸ πυρήνα (R) εἰσέρχεται καὶ καταλήγει στοὺς γειτονικοὺς πυρῆνες πρόσθιο κοιλιακὸ (VA), ἔξω κοιλιακὸ (VL) καὶ ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ (VPL). Μιὰ δεύτερη δεσμίδα φλοιοθαλαμικῶν ἰνῶν ἐγκαταλείπει πιὸ πίσω τὰ ἐγκεφαλικὰ σκέλη στὸ ὕψος τῆς μεσεγκεφαλοδιεγκεφαλικῆς συμβολῆς, (Rinvik, 1968), καὶ καταλήγει στὰ περισσότερο ὀπίσθια καὶ ἔσω τμήματα τοῦ θαλάμου καὶ ἰδιαίτερα στὸν ὀπίσθιο ἔσω κοιλιακὸ (VPM), τὸν κεντρικὸ (CM) καὶ τὴν ὀπίσθια ὁμάδα τῶν πυρήνων (PO). Αὐτὴ ἡ πορεία τῶν φλοιοθαλαμικῶν ἰνῶν, αἰσθητικοκινητικῆς προελεύσεως, διαπιστώθηκε καὶ στὰ δικά μας πειράματα (εἰκ. 4). Σὲ μιὰ προηγούμενη ἐργασία μας (Βασιλάκης καὶ Hitchcock, 1978) ποὺ ἀφοροῦσε μελέτες ἐρεθισμοῦ τῶν θαλαμικῶν πυρήνων κατὰ τὴ διάρκεια βασικῆς θαλαμοτομῆς γιὰ ἀφόρητο πόνο, οἱ ἐπώδυνες ἀπαντήσεις ποὺ προῆλθαν μετὰ ἀπὸ ἐρεθισμὸ τοῦ θαλάμου ἑρμηνεύτηκαν ὡς ἀποτέλεσμα ἐρεθισμοῦ τῶν ἀνιουσῶν αἰσθητικῶν ὁδῶν ποὺ μεταφέρουν τὰ ἐρεθίσματα τοῦ πόνου.

Μὲ τὴν ἀνεύρεση τῆς φλοιοθαλαμικῆς δεσμίδας ποὺ καταλήγει στὰ ὀπίσθια τμήματα τοῦ θαλάμου (CM, VPL, PO) θεωροῦμε ὅτι στὴ βασικὴ θαλαμοτομὴ (βλάβη τοῦ κεντρικοῦ πυρήνα κυρίως) συμμετέχει καὶ ἡ βλάβη τῆς δεσμίδας αὐτῆς στὴν ἀνακούφιση ἀπὸ τὸν ἀφόρητο πόνο.

Σὲ σημαντικὸ ἀριθμὸ ἐργασιῶν ἔχει καταδειχτεῖ ὅτι μετὰ ἀπὸ βλάβη τοῦ κινητικοῦ καὶ αἰσθητικοῦ φλοιοῦ ἡ πλειονότητα τῶν ἐκφυλίσεων παρατηρεῖται στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα (VL) καὶ τὸ βασικὸ κοιλιακὸ σύμπλεγμα (VB) τῶν πυρήνων (Sachs, 1909, Niimi et al., 1963, Chandler, 1964, Petras, 1965, Kusama et al., 1966, Jones and Powell, 1968, Rinvik, 1968, 1972, Grofova and Rinvik, 1974, Kunzle, 1976, Sotnichencko, 1976).

Στὰ δικά μας πειράματα, τόσο ὁ κινητικὸς ὅσο καὶ ὁ αἰσθητικὸς φλοιὸς προβάλλουν στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου, ἀλλὰ οἱ τελικὲς ἐκφυλίσεις εἶναι καταφανῶς περισσότερες σὲ βλάβες τοῦ κινητικοῦ φλοιοῦ. Οἱ ἐκφυλίσεις στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα (VL) εἶναι πυκνότερες στὴ βάση τοῦ πυρήνα καὶ ἰδιαίτερα στὶς περιοχὲς ἐκεῖνες ὅπου συνορεύει μὲ τοὺς αἰσθητικοὺς πυρῆνες. Τὰ ἔσω καὶ πλάγια τμήματα τῆς κινητικῆς περιοχῆς τοῦ φλοιοῦ προβάλλουν στὰ πλάγια καὶ ἔσω τμήματα τοῦ ἔξω κοιλιακοῦ πυρήνα ἂν καὶ δὲν ὑφίσταται σαφὴς τοπογραφικὴ ὀργάνωση αὐτῆς τῆς προβολῆς. Ἕνα ἄλλο χαρακτηριστικὸ τῶν ἐκφυλίσεων στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα (VL) εἶναι ὅτι παρατηροῦνται ὁμόπλευρα πρὸς τὴ φλοιώδη βλάβη καὶ ὅτι σπανίζουν ἐκεῖ ποὺ συνορεύει μὲ τὸν ἔσω καὶ πρόσθιο κοιλιακὸ (VM, VA).

Ἡ λειτουργικὴ σημασία τῆς φλοιώδους προβολῆς πρὸς τὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου δὲν ἔχει ἀκόμα σαφῶς διευκρινιστεῖ. Ἡ Massion (1976/77) ὑποστηρίζει ὅτι αὐτὸς ὁ πυρήνας ἀνήκει στὸν κινητικὸ θάλαμο, ἀνε-

ξάρτητα ἐὰν χρησιμοποιηθοῦν νευροφυσιολογικὰ ἢ νευροανατομικὰ κριτήρια. Εἶναι ὁ πυρήνας, μέσω τοῦ ὁποίου νευρικὲς ὧσεις ἀπὸ τὴν ὠχρὰ σφαίρα καὶ τὴν παρεγκεφαλίδα μεταφέρονται πρὸς τὸν κινητικὸ φλοιὸ καὶ ἐπιπλέον δέχεται τὴν ἐπίδραση τοῦ αἰσθητικοκινητικοῦ φλοιοῦ. Κατὰ τὴ Massion (1967/77), ὁ ἔξω κοιλιακὸς πυρήνας δὲν εἶναι ἕνας ἁπλὸς σταθμὸς διὰ μέσου τοῦ ὁποίου ὧσεις μεταφέρονται πρὸς τὸν κινητικὸ φλοιό, ἀλλὰ ἐπιπλέον ἀποτελεῖ πύλη ἐλέγχου γιὰ τὶς προσαγωγὲς παρεγκεφαλιδικὲς ὧσεις ποὺ προορίζονται πρὸς τὸν κινητικὸ φλοιό. Τὸ ἐρώτημα τὸ ὁποῖο τίθεται ἀπὸ μᾶς εἶναι ἂν ὁ ἴδιος πυρήνας ἀποτελεῖ πύλη ἐλέγχου γιὰ τὶς κατερχόμενες φλοιοθαλαμικὲς ἴνες.

Νευροανατομικὲς καὶ νευροφυσιολογικὲς μελέτες (Rispal Padel et al., 1970, 1973, Strick, 1973, 1976) συσχετίζουν τὶς διάφορες «λειτουργικὲς ζῶνες» τοῦ ἔξω κοιλιακοῦ πυρήνα (VL) μὲ διάφορες περιοχὲς τοῦ κινητικοῦ φλοιοῦ. Στὴν ἐργασία μας τέτοια λειτουργικὴ συσχέτιση εἶναι δύσκολο νὰ καταδειχτεῖ ἐφόσον πρόκειται γιὰ νευροανατομικὴ μελέτη. Ἐπισημαίνουμε, ὅμως, τὸ γεγονὸς ὅτι ἡ πλειονότητα τῶν φλοιοθαλαμικῶν ἰνῶν ποὺ καταλήγει στὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου βρίσκεται στὰ σύνορα μὲ τὸν ὀπίσθιο ἔξω κοιλιακὸ (VPL) σὲ μιὰ περιοχὴ ποὺ εἶναι γνωστὴ ὡς ἐνδιάμεσος κοιλιακὸς πυρήνας (Nucleus ventralis intermedius - V.i.m.). Ὁ τελευταῖος αὐτὸς πυρήνας δέχεται ὧσεις ἀπὸ τὴν παρεγκεφαλίδα καὶ σύμφωνα μὲ πρόσφατες πειραματικὲς ἔρευνες (Asanuma et al., 1979, Larsen et al., 1979), σ' αὐτὸ τὸν πυρήνα ἐντοπίζονται κύτταρα διὰ μέσου τῶν ὁποίων ὁ κινητικὸς φλοιὸς δέχεται νευρικὲς ὧσεις κατευθείαν ἀπὸ τὴν περιφέρεια.

Μὲ βάση ὅσα ἀναφέραμε παραπάνω θεωροῦμε ὅτι οἱ νευρικὲς ὧσεις ἀπὸ τὴν ὠχρὰ σφαίρα καὶ τὴν παρεγκεφαλίδα στὸ ὕψος τοῦ ἔξω κοιλιακοῦ πυρήνα, δέχεται τὴν ἐπίδραση τῆς φλοιοθαλαμικῆς προβολῆς πρὸς τὸν πυρήνα αὐτὸν (VL).

Σὲ παθολογικὲς καταστάσεις ὅπως τρόμος, σπαστικότητα, ἐπιληψία, ἢ ἀνώμαλες κινήσεις οἱ προσαγωγὲς ὧσεις ἀπὸ τὴν ὠχρὰ σφαίρα καὶ τὴν παρεγκεφαλίδα διαταράσσουν τὴ λειτουργία τῆς πύλης στὸ ἐπίπεδο τοῦ ἔξω κοιλιακοῦ πυρήνα. Κατὰ τὴν ἄποψή μας, (θεωρητικά), ἡ φλοιοθαλαμικὴ προβολὴ θὰ μποροῦσε νὰ τροποποιήσει τὴ δυσλειτουργία τῶν νευρικῶν ὧσεων σ' αὐτὸ τὸν πολυσυναπτικὸ πυρήνα (VL) καὶ νὰ διορθώσει τὴν ὅλη ὀργάνωση στὶς θέσεις καὶ κινήσεις τοῦ σώματος. Τὸ παράδειγμα ποὺ ἀναφέρουν οἱ Jasper καὶ συν. (1972), ὅπου μετὰ ἀπὸ ψύξη τοῦ κινητικοῦ φλοιοῦ καταργεῖται ὁ πειραματικὰ δημιουργημένος τρόμος, εἶναι χαρακτηριστικό, κατὰ τὴν ἄποψή μας, νὰ δείξει τὴν ἱκανότητα τῆς φλοιθαλαμικῆς προβολῆς νὰ τροποποιεῖ κινητικὲς μεταβολές, ποὺ προῆλθαν ἀπὸ δυσλειτουργία παρεγκεφαλιδικῶν ὧσεων ποὺ προορίζονται πρὸς τὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου καὶ στὴ συνέχεια πρὸς τὸν κινητικὸ φλοιό.

Ὡς πρακτικὴ ἐφαρμογὴ τῶν παραπάνω ἀπόψεων συνιστοῦμε τὴν τοποθέτηση ἠλεκτροδίων (Pacemakers) στὸν κινητικὸ φλοιὸ σὲ κλινικὲς καταστάσεις ποὺ σχετίζονται μὲ διαταραγμένη λειτουργία στὸ ἐπίπεδο τοῦ ἔξω κοιλιακοῦ πυρήνα. Τὸ πρόβλημα εἶναι ἡ ἀνεύρεση τοῦ κώδικα μὲ τὸν ὁποῖο θὰ στέλνονται οἱ ἠλεκτρικοὶ ἐρεθισμοὶ ἀπὸ τὸ φλοιὸ πρὸς τὸ θάλαμο (διὰ τῆς φλοιοθαλαμικῆς ὁδοῦ) προκειμένου νὰ «ἐπαναφέρονται στὴν τάξη» οἱ ἄτακτες νευρικὲς ὧσεις ποὺ ξεκινοῦν ἀπὸ τὴν παρεγκεφαλίδα καὶ τὰ βασικὰ γάγγλια μὲ προορισμὸ τὸν ἔξω κοιλιακὸ πυρήνα τοῦ θαλάμου καὶ τὸν κινητικὸ φλοιό.

Σ' αὐτὴ τὴν πειραματικὴ μελέτη βρέθηκε ὅτι τὰ ἔσω καὶ πλάγια τμήματα τοῦ αἰσθητικοκινητικοῦ φλοιοῦ προβάλλουν πρὸς τὰ πλάγια καὶ ἔσω τμήματα τοῦ ὀπίσθιου ἔξω κοιλιακοῦ πυρήνα τοῦ θαλάμου (VPL) ἀντίστοιχα. Ἀπὸ τὴ στεφανιαία ἕλικα φλοιοθαλαμικὲς ἴνες καταλήγουν στὸν ὀπίσθιο ἔσω κοιλιακὸ πυρήνα (VPM). Ἡ ἴδια τοπογραφικὴ ὀργάνωση παρατηρεῖται καὶ γιὰ τὶς ἴνες ποὺ καταλήγουν στὴν ὀπίσθια ὁμάδα τῶν πυρήνων (PO) ἂν καὶ δὲν εἶναι τόσο σαφής, ὅσο γιὰ τοὺς κυρίως αἰσθητικοὺς πυρῆνες (VPL καὶ VPM). Τὰ ἀποτελέσματά μας συμφωνοῦν μὲ τὰ εὑρήματ ἄλλων ἐρευνητῶν, (Chandler, 1964, Rinvik, 1968, Jones and Powell, 1968), ἂν καὶ ὑφίστανται ὁρισμένες διαφορὲς στὴν τελικὴ κατανομὴ τῶν ἐκφυλισμένων ἰνῶν.

Αὐτὴ ἡ ἄφθονη κατανομὴ τελικῶν ἐκφυλίσεων στοὺς παραπάνω θαλαμικοὺς πυρῆνες (VPL, VPM, PO) ποὺ προέρχεται κυρίως μετὰ ἀπὸ βλάβη τοῦ αἰσθητικοῦ φλοιοῦ, πρέπει νὰ λαμβάνεται ὑπόψη ὅταν τὰ διάφορα αἰσθητικὰ ἐρεθίσματα ἀπὸ τὴν περιφέρεια διασχίζουν τὸ θάλαμο διὰ μέσου τῶν πυρήνων αὐτῶν. Εἶναι γνωστὸ ὅτι νευρικὲς ὧσεις ἀπὸ τὴν αἰσθητικὴ φλοιώδη περιοχὴ ἐπηρεάζουν περιφερικὰ ἐρεθίσματα στὸ ὕψος τοῦ νωτιαίου μυελοῦ καὶ τῶν πυρήνων τοῦ τριδύμου (Darian Smith and Yokota, 1966) καὶ τὸ ἐρώτημα ποὺ ἀκολουθεῖ εἶναι ἂν παρόμοια ἐπίδραση λαμβάνει χώρα καὶ στὸ ὕψος τῶν αἰσθητικῶν θαλαμικῶν πυρήνων. Τὸ γεγονὸς ὅτι σ' αὐτοὺς τοὺς πυρῆνες (VPL, VPM, PO) καταλήγουν ἴνες ἀπὸ τὶς ὀπίσθιες στῆλες καὶ τὸ νωτιοθαλαμικὸ δεμάτιο (Boivie, 1978, 1979), θεωρεῖται ὡς ἔνδειξη ὅτι τὰ μεταφερόμενα ἐρεθίσματα δι' αὐτῶν τῶν νευρικῶν ὁδῶν φιλτράρονται στὸ ὕψος τῶν θαλαμικῶν πυρήνων ἀπὸ τὶς κατερχόμενες φλοιοθαλαμικὲς ἴνες. Γι' αὐτό, τοποθέτηση ἠλεκτροδίων στὸν αἰσθητικὸ φλοιὸ θὰ μποροῦσε διὰ ἠλεκτρικῶν ἐρεθισμῶν νὰ ἐπηρεάσει τὰ ἀνερχόμενα ἐρεθίσματα πόνου στὸ ὕψος τῶν πυρήνων τοῦ θαλάμου καὶ νὰ ἀνακουφίσει ἀσθενεῖς ποὺ ὑποφέρουν ἀπὸ ἀφόρητο πόνο. Πρέπει ὅμως νὰ γίνει γνωστὸς ὁ κώδικας μὲ τὸν ὁποῖο θὰ στέλνονται οἱ ἠλεκτρικοὶ ἐρεθισμοὶ στὸ θάλαμο, καὶ ἴσως μιὰ πειραματικὴ διερεύνηση τοῦ θέματος θὰ συνέβαλε ἀποτελεσματικὰ στὴν ἀντιμετώπιση τοῦ δισεπίλυτου προβλήματος ποὺ ἀνάγεται στὸ κεφάλαιο πόνος.

Ἕνας σημαντικὸς ἀριθμὸς λεπτῶν φλοιοθαλαμικῶν ἰνῶν βρέθηκε νὰ καταλήγει στὸν ἔσω ραχιαῖο πυρήνα τοῦ θαλάμου (MD) καὶ ἡ λειτουργικὴ

σημασία αὐτῆς τῆς προβολῆς, ἡ ὁποία προέρχεται κυρίως ἀπὸ τὸν κινητικὸ φλοιό, εἶναι δύσκολο νὰ ἐξηγηθεῖ. Ὁ Hassler ἀνακοίνωσε (1955) κινητικὲς ἀπαντήσεις μετὰ ἀπὸ ἐρεθισμὸ αὐτοῦ τοῦ πυρήνα καὶ ἴσως ἡ ἀνευρεθείσα ἀπὸ μᾶς σύνδεση τοῦ κινητικοῦ φλοιοῦ μὲ αὐτὸν τὸν πυρήνα νὰ ἔχει σχέση μὲ τὴν κινητικὴ συμπεριφορά του.

Ἀφθονία, ἐπίσης, τελικῶν ἐκφυλίσεων βρέθηκε στοὺς ἐνδοπετάλιους πυρῆνες, τόσο μετὰ ἀπὸ βλάβη τῆς κινητικῆς περιοχῆς, ὅσο καὶ τῆς αἰσθητικῆς περιοχῆς. Στὸν κεντρικὸ πυρήνα (CM) οἱ ἐκφυλίσεις εἶναι πυκνότερες σὲ βλάβες τοῦ κινητικοῦ φλοιοῦ καὶ ἐντοπίζονται κυρίως στὰ βασικὰ καὶ ἔξω τμήματα τοῦ πυρήνα. Οἱ ἐκφυλίσεις στὸν παραδεσμικὸ βρέθηκαν μόνο σὲ βλάβες τοῦ κινητικοῦ φλοιοῦ καὶ ἐντοπίζονταν ἀποκλειστικὰ ἐπὶ τὰ ἐκτὸς τῆς ἡνιοσκελικῆς δεσμίδας. Στοὺς ὑπόλοιπους ἐνδοπετάλιους πυρῆνες, δηλαδὴ τὸν ἔξω κεντρικὸ (CL) καὶ τὸν παρακεντρικὸ (Pc) παρατηρήθηκαν λίγες τελικὲς ἐκφυλίσεις. Τὰ εὑρήματά μας πάνω στὴ σύνδεση τοῦ αἰσθητικοκινητικοῦ φλοιοῦ μὲ τοὺς ἐνδοπετάλιους πυρῆνες εἶναι ἀνάλογα μὲ ἐκεῖνα ἄλλων ἐρευνητῶν (Mettler, 1947b, Rinvik, 1968, De Vito, 1969, Kunzle, 1969, Sotnichencko, 1976), ἡ λειτουργικὴ σημασία ὅμως αὐτῆς τῆς συνδέσεως ἐξακολουθεῖ νὰ εἶναι σκοτεινή.

Ἀπὸ ἀνατομικὲς καὶ κλινικὲς μελέτες ἔχει ἀναγνωριστεῖ (Albe-Fessard, 1967, 1973, Bowsher, 1975) ὅτι τὸ σύμπλεγμα παραδεσμικὸς-κεντρικὸς (Pf-CM complex) πυρήνας σχετίζεται μὲ τὴν ἐκτίμηση τοῦ πόνου. Τὰ ἀποτελέσματα τῆς βασικῆς θαλαμοτομῆς ἐπίσης, (Spiegel et al., 1966, Βασιλάκης καὶ Hitchcock, 1978), εἶναι ἀποδεικτικὰ ὅτι αὐτὸ τὸ συμπλεγμα τῶν πυρήνων σχετίζεται μὲ ἀνιόντα συστήματα ποὺ μεταφέρουν ἐπώδυνα ἐρεθίσματα. Ἐπιπλέον, βλάβες στοὺς πυρῆνες αὐτοὺς προκαλοῦν ἀνακούφιση σὲ ἀρρώστους ποὺ ὑποφέρουν ἀπὸ μυοκλονίες, ἀνώμαλες κινήσεις ἢ ἀπὸ αἰσθητικῆς προελεύσεως δυστονία (Ramamurthi and Davidson, 1975). Αὐτὴ ἡ πολυλειτουργικὴ συμπεριφορὰ τοῦ πυρηνικοῦ συμπλέγματος (Pf-CM) πρέπει νὰ ἀποδοθεῖ στὶς συνδέσεις αὐτοῦ τοῦ συμπλέγματος μὲ ἄλλες περιοχὲς ὅπως ἡ παρεγκεφαλίδα, τὰ βασικὰ γάγγλια, ὁ δικτυωτὸς σχηματισμός, ὁ νωτιαῖος μυελὸς καὶ ὁ ἐγκεφαλικὸς φλοιός. Γιὰ τὶς φλοιοθαλαμικὲς ἴνες ποὺ καταλήγουν στοὺς ἐνδοπετάλιους πυρῆνες νομίζουμε ὅτι περισσότερες πειραματικὲς καὶ κλινικὲς μελέτες θὰ δείξουν τὸ ρόλο αὐτῆς τῆς προβολῆς πάνω στὸν ἔλεγχο τῶν κινητικῶν, αἰσθητικῶν καὶ ψυχικῶν λειτουργιῶν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μετὰ ἀπὸ θερμικὲς βλάβες στὸν αἰσθητικοκινητικὸ φλοιὸ τοῦ σκύλου, βρέθηκε ὅτι ἕνας σημαντικὸς ἀριθμὸς ἐκφυλισμένων ἰνῶν καταλήγουν σὲ διάφορους πυρῆνες τοῦ θαλάμου. Ἡ παρουσία αὐτὴ τῶν ἐκφυλίσεων πρέπει

νὰ συσχετισθεῖ μὲ τὴν πρόσφατη γνώση πάνω στὸ κεφάλαιο τῆς αἰσθητικο-κινητικῆς δραστηριότητας τοῦ θαλάμου.

Ὁ ἔξω κοιλιακὸς πυρήνας τοῦ θαλάμου (VL) δέχεται ἕνα σημαντικὸ ἀριθμὸ ἐκφυλισμένων ἰνῶν, ἰδιαίτερα ἀπὸ τὸν κινητικὸ φλοιό. Θεωροῦμε ὅτι αὐτὴ ἡ φλοιοθαλαμικὴ σύνδεση ἐξασκεῖ σημαντικὴ ἐπίδραση στὶς προσκομιζόμενες νευρικὲς ὧσεις ἀπὸ τὴν παρεγκεφαλίδα καὶ τὴν ὠχρὰ σφαίρα, στὸ ὕψος τοῦ ἔξω κοιλιακοῦ πυρήνα, καὶ γι' αὐτὸ ἡ τοποθέτηση ἠλεκτροδίων στὸν προκινητικὸ καὶ κινητικὸ φλοιὸ μπορεῖ νὰ ἐπηρεάσει τὴ λειτουργία τοῦ πυρήνα αὐτοῦ. Μὲ βάση τὶς παραπάνω παρατηρήσεις σὲ κλινικὲς καταστάσεις ποὺ συνοδεύονται ἀπὸ τρόμο, σπαστικότητα ἢ ἀνώμαλες κινήσεις, ὅπου τὸ ὠχροθαλαμικὸ καὶ παρεγκεφαλιδικὸ σύστημα λειτουργοῦν ἀνώμαλα, νομίζουμε ὅτι ἐμφυτευόμενα ἠλεκτρόδια στὸ φλοιό, ποὺ στέλνουν ἠλεκτρικοὺς ἐρεθισμοὺς στὸ θάλαμο μὲ ὁρισμένο κώδικα, μποροῦν νὰ βελτιώσουν τὶς παραπάνω κλινικὲς καταστάσεις. Ἴσως ὅμως πρέπει νὰ προηγηθεῖ πειραματικὴ μελέτη γιὰ τὴν καλλίτερη κατανόηση τοῦ ρόλου τῆς φλοιοθαλαμικῆς προβολῆς πάνω στὸν κινητικὸ θάλαμο.

Ὁ ὀπίσθιος κοιλιακὸς πυρήνας (VPL, VPM) καὶ ἡ ὁμάδα τῶν ὀπισθίων πυρήνων (PO) δέχεται σημαντικὸ ἀριθμὸ ἐκφυλίσεων, ἰδιαίτερα μετὰ ἀπὸ βλάβη τῆς αἰσθητικῆς περιοχῆς. Θεωροῦμε ὅτι αὐτὴ ἡ φλοιοθαλαμικὴ προβολὴ φιλτράρει τὶς ἀνερχόμενες αἰσθητικὲς ὧσεις στὸ ὕψος τοῦ θαλάμου καὶ ἰδιαίτερα αὐτὲς ποὺ σχετίζονται μὲ τὸν πόνο. Οἱ αἰσθητικοὶ πυρῆνες τοῦ θαλάμου (ὀπίσθιος κοιλιακὸς - VP καὶ ὀπίσθια ὁμάδα τῶν πυρήνων - PO) παριστάνουν πύλες εἰσόδου αἰσθητικῶν ὧσεων οἱ ὁποῖες φιλτράρονται ἀπὸ τὴν κατιοῦσα φλοιοθαλαμικὴ ὁδό. Γι' αὐτὸ τὸ λόγο συνιστοῦμε τὴν τοποθέτηση ἠλεκτροδίων (pacemakers) στὴν αἰσθητικὴ φλοιώδη περιοχή, στὶς κλινικὲς ἐκεῖνες καταστάσεις, ὅπου ἀνώμαλα αἰσθητικὰ ἐρεθίσματα διέρχονται ἀπὸ τοὺς αἰσθητικοὺς πυρῆνες τοῦ θαλάμου. Καὶ πάλι ὅμως πρέπει νὰ γνωρίζουμε τὸν κώδικα ἀποστολῆς ἠλεκτρικῶν ἐρεθισμάτων ἀπὸ τὸν αἰσθητικὸ φλοιὸ πρὸς τοὺς αἰσθητικοὺς πυρῆνες τοῦ θαλάμου.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 304-307, 1982

From the 1st Pediatric Clinic
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor Ch. Cassimos

A COMPARATIVE STUDY OF SERUM LIPIDS BETWEEN NEWBORNS AND THEIR MOTHERS

by
STERGIOS E. KARAMPERIS

ABSTRACT

To find out if serum lipoproteins of newborns have any correlation to the serum lipoproteins of their mothers, an assay of the serum lipoproteins in 200 newborns and the serum lipoproteins of their mothers was performed. It was found that there is not any significant relationship of the lipoprotein levels between the newborns and their mothers.

INTRODUCTION

It is suggested that atherosclerosis originates in early childhood (Firedman and Goldbery, 1973, Glueck et al., 1974, Kwiterovich, 1974, Levy and Rifkind, 1973, Morrison et al., 1978).

Attempts have also been made to find out if hyperlipoproteinaemia exists even in the newborns, so that the chance of a subject to be an atherosclerotic adult would be provided and eventually avoided or delayed by an appropriate diet in his early years of life (Darmady et al., 1972, Mallory et al., 1978, DeGroot et al., 1977, Frerichs et al., 1976, Hendenbery et al., 1979, Laner et al., 1979, Morrison et al., 1977).

Investigations among children who belonged to families with familial hyperlipoproteinaemia, revealed a relation between the hyperlipoproteinaemia of the parents and their children, but only few studies have been made in large populations. In these studies, there was also found a relation of lipids and lipoprotein levels between children and their parents (Glueck et al., 1974, Hennekens et al., 1976, Morrison et al., 1978).

The purpose of this study was to compare the serum lipid profile between newborns and their mothers.

MATERIAL AND METHODS

Umbilical cord blood specimen from two hundred newborns and blood specimen from their mothers were examined. The newborns were healthy and fullterm (gestation age 38-42 weeks, weight over 2500 g). They were selected randomly.

Attention was paid to exclude from the investigation newborns whose mothers had taken drugs during pregnancy or had a certain illness such as diseases of the thyroid, the kidneys, the liver, diabetes etc.

Samples of blood (10 ml) were taken from the umbilical cord immediately after intersection, whereas blood was obtained from the mothers on the fourth day after delivery and after fasting for 12-14 hours. The blood was centrifuged and the serum was preserved in 4° C. All assays were performed 12-24 hours after obtaining the sample. The assay concerned the total lipids, cholesterol and triglycerides. Lipoprotein electrophoresis was also performed in each specimen.

The methods of Watson (1960), Eggstein and Krewtz (1966) and Zöllner and Kirsch (1962) were used for the measurement of the cholesterol, the triglycerides, and the total lipids, respectively. For the electrophoresis of the lipoproteins the method of Masket et al. (1973) was used.

RESULTS AND DISCUSSION

Tables I and II present the mean values of cholesterol, triglycerides, and total lipids, as well as the percentiles lipoproteins in the blood of the newborns and their mothers.

The analysis of these results suggests that:

1. There is'nt any correlation of lipid and lipoprotein concentrations between newborns and mothers, and that

2. The mean concentration of cholesterol in the newborns is higher than that reported in the literature, whereas the mean value of total lipids and triglycerides in the umbilical card are in accordance with previous reports.

3. On the other hand, the mean value of total lipids and cholesterol

in the newborns was two and a half times lower than that of their mothers' the mean value of triglycerides was four times lower.

4. The high density lipoprotein concentration (HDL) in the umbilical cord was twice higher than that of their mothers. This finding is important, since HDL upon the development of atherosclerotic heart disease seems to have a protective effect.

TABLE I.

Mean values (±SD) of serum total lipids, cholesterol and triglycerides of 200 newborns and their mothers.

	Total lipids mg%	Cholesterol mg%	Triglycerides mg%
Newborns	345.69±121.25	96.15±27.55	40.02±22.31
Mothers	875.40±239.90	225.11±43.79	158.14±57.74

TABLE II.

Mean values (±SD) of percentiles of serum lipoproteins in 200 newborns and their mothers.

	HDL%	LDL%	VLDL%
Newborns	52.60±7.32	35.70±6.90	11.70±4.30
Mothers	27.80±7.71	48.40±8.20	23.80±7.0

CONCLUSION

On the base of the above described findings it is obvious that there is not any correlation of the lipoprotein and lipid concentration in the blood of the children and their mothers, but the cholesterol level in the serum of the children was found higher than that reported in the literature. Moreover, it was found that the lipoprotein density of the umbilical cords was twice higher than in the blood.

REFERENCES

Darmady, J. M., Fosbrook, A. S. and *Lloyd, T. K.* (1972): Prospective Study of serum Cholesterol Levels during First year of Life, Brit. Med. J. 2: 685.

De Grout, L., Morrison, J., Kelly, K. A. et al. (1977): Lipids in schoolchildren 6-17 years of age: Upper normal limits, Pediatrics 60, 437.

Eggstein, M. and *Kreutz, F. H.* (1966): Klin. wschr. 44: 262.

Friedman, G. and *Goldbery, S. J.* (1973): Normal Serum Cholesterol values. Percentile Ranking in a Middleclass Pediatric Polupation, JAMA 225: 610.

Frerichs, R. R., Srinivasan, S. R., Valber, L. S. et al. (1976): Serum cholesterol and triglyceride levels in 3,446 children from 1 biracial community: The Bogalusa Heart Study, Circulation 54: 302.

Glueck, C. J., Fallat, R. W., Vsang, *R.* (1974): Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in children, Am. J. Dis. Child. 128: 569.

Heldenberg, D., Tamir, I., Levto, W. O., Burstein, V. and *Werbin, B.* (1979): Lipoprotein measurement - A necessity of risk in children from high-risk families, Arch. Dis. Child. 54: 695.

Hennekens, C. H., Jesse, M. J., Klein, B. E., Gourleg, J. E. and *Blumenthal, S.* (1976): Cholesterol Among Children of Men with Myocardial infraction, Pediatrics 58: 211.

Kwiterovich, P. O. (1974): Neonatal screening for hyperlipidemia, Pediatrics 53: 455.

Laner, R. M., Conor, W. E., Leaverto, P. E. et al. (1975): Coronary heart disease risk-factor in school-children. Muscatin Study, J. Pediatr. 86: 697.

Levy, R. I. and *Rifkind, B. M.* (1973): Diagnosis and Management of Hyperlipoproteinemia in infants and children, Am. J. Card. 31: 547.

Mallory, M. J., Kane, J. P. and *Rowe, J. S.* (1978): Familial hypercholesterolemia in children: Treatment with p-Aminosalicylic Acid, Pediatrics 61: 365.

Masket, B. H., Levy, R. J. and *Rredrickson, D. S.* (1973): The use of polyacrylamide gel electrophoresis in differentiation type III hyperlipoproteinemia, J. Lab. Clin. Med. 81: 797.

Morrison, J. A., DeGroot, I., Edwards, B. K. et al. (1977): Plasma cholesterol and tryglyceride levels in 6,775 school children, ages 6-17. Metabolism, 26: 1199.

Morrison, J. A., Kelly, K. A., Mallies, M. J., DeGroot, I. and *Glueck, C. J.* (1978): Parent-child association at upper and lower ranges of plasma cholesterol and triglyceride levels, Pediatrics 62: 468.

Watson, D. (1960): Clin. Chem. Acta 5, 637.

Zöllner, N. and *Kirsch, K. Z.* (1962): Exp. Med. 135: 545.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 308-310, 1982

Ἀπὸ τὴν 1η Παιδιατρικὴ Κλινικὴ
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Χρ. Κασσίμος

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΜΕΤΑΞΥ ΝΕΟΓΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΗΤΕΡΩΝ ΤΩΝ

Ὑπὸ
ΣΤΕΡΓΙΟΥ Ε. ΚΑΡΑΜΠΕΡΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Γιὰ νὰ ἐξετασθεῖ τὸ ἐνδεχόμενο ἂν ἡ λιποπρωτεΐνη τοῦ ὀροῦ τῶν νεογνῶν ἔχει κάποια σχέση πρὸς τὴ λιποπρωτεΐνη τοῦ ὀροῦ τῶν μητέρων των, προσδιορίστηκε ὁ ὀρὸς τῶν λιποπρωτεϊνῶν σὲ 200 νεογνὰ καὶ στὶς μητέρες τους. Διαπιστώθηκε ὅτι δὲν ὑπάρχει οὐσιώδης σχέση τῆς τιμῆς τῶν λιποπρωτεϊνῶν τοῦ ὀροῦ τῶν νεογνῶν καὶ τῶν μητέρων των.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ἡ ἄποψη ὅτι ἡ ἀθηροσκλήρωση ἔχει τὶς ρίζες της στὴ νεαρὴ παιδικὴ ἡλικία εἶναι παραδεκτὴ ἀπὸ πολλοὺς ἐρευνητὲς (Friedman καὶ Goldbery, 1973,νGlueck καὶ συν., 1974, Kwiterovich, 1974, Levy καὶ Rifkind, 1979, Morrison καὶ συν., 1978).

Προσπάθειες ἔχουν γίνει γιὰ νὰ διαπιστωθεῖ ἂν ἡ ὑπερλιποπρωτεϊναιμία ἐκδηλώνεται ἀπὸ τὴ νεογνικὴ ἡλικία μὲ τέτοιο τρόπο ὥστε μὲ κατάλληλη ἀντιμετώπιση νὰ ἐμποδιστεῖ ἡ ἐκδήλωση ἀθηροσκληρώσεως κατὰ τὴν ἐνηλικίωση, ἢ τουλάχιστο νὰ καθυστερήσει ἡ ἐκδήλωσή της. (Dermady καὶ συν., 1972, Mallory καὶ συν., 1978, DeGroot καὶ συν., 1977, Frerichs καὶ συν., 1976, Heldenberg καὶ συν., 1979, Laner καὶ συν., 1975, Morrison καὶ συν., 1977).

Πολλὲς μελέτες ποὺ ἔγιναν σὲ παιδιὰ οἰκογενειῶν μὲ οἰκογενεῖς μορφὲς ὑπερλιποπρωτεϊναιμίας, ἔδειξαν θετικὴ συσχέτιση τῶν λιπιδίων καὶ λιποπρωτεϊνῶν μεταξὺ παιδιῶν καὶ γονέων, λίγες ὅμως ἔρευνες ἔγιναν γιὰ τὸ σκοπὸ αὐτὸ σὲ τυχαῖο πληθυσμό· ἀκόμα, διαπιστώθηκε θετικὴ σχέση με-

ταξὺ παιδιῶν καὶ γονέων (Glueck καὶ συν., 1978, Hennekens καὶ συν., 1976, Morrison καὶ συν., 1978).

Σκοπὸς αὐτῆς τῆς μελέτης ἦταν ἡ σύγκριση τῶν ἐπιπέδων τῶν λιπιδίων τοῦ ὀροῦ μεταξὺ νεογνῶν καὶ τῶν μητέρων των.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Αἷμα ἐλήφθη ἀπὸ τὸν ὀμφάλιο λῶρο 200 νεογνῶν καὶ ἀπὸ τὶς μητέρες τους. Τὰ νεογνὰ ἦταν ὑγιῆ καὶ τελειόμηνα (διάρκεια κυήσεως 38-42 ἑβδομάδες, βάρος γεννήσεως πάνω ἀπὸ 2.500 γρ.). Ἡ ἐπιλογὴ τῶν νεογνῶν ἦταν τυχαία.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι.

Τιμὲς ὁλικῶν λιπιδίων, χοληστερόλης καὶ τριγλυκεριδίων στὸν ὀρὸ τοῦ αἵματος τοῦ ὀμφαλίου λώρου 200 νεογνῶν, καθὼς καὶ στὸν ὀρὸ τοῦ αἵματος τῶν μητέρων των. (Μέση τιμὴ καὶ σταθερὴ ἀπόκλιση).

	Ὁλικὰ λιπίδια χστγ%	Χοληστερόλη χστγ%	Τριγλυκερίδια χστγ%
Νεογνὰ	345,69±121,25	96,15±27,55	40,02±22,31
Μητέρες	875,40±239,90	225,11±43,79	158,14±57,74

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ.

Ἐκατοστιαῖα ἀναλογία τῶν λιποπρωτεϊνῶν στὸν ὀρὸ τοῦ αἵματος τοῦ ὀμφαλίου λώρου 200 νεογνῶν, καθὼς καὶ στὸν ὀρὸ τοῦ αἵματος τῶν μητέρων των. (Μέση τιμὴ καὶ σταθερὴ ἀπόκλιση).

	α-λιποπρωτεΐνη % (HDL)	β-λιποπρωτεΐνη % (LDL)	προ-β-λιποπρωτεΐνη % (VLDL)
Νεογνὰ	52,60±7,32	35,70±6,90	11,70±4,30
Μητέρες	27,80±7,71	48,40±8,20	23,80±7,0

Ἀποκλείστηκαν ἀπὸ τὴ μελέτη νεογνὰ τῶν ὁποίων οἱ μητέρες ἔπαιρναν φάρμακα κατὰ τὴ διάρκεια τῆς κυήσεως, ἢ ἔπασχαν ἀπὸ κάποια νόσο, ὅπως τοῦ θυρεοειδοῦς ἀδένος, τῶν νεφρῶν, τοῦ ἥπατος, ἀπὸ διαβήτη κ.λ.

Αἷμα ἀπὸ τὸν ὀμφάλιο λῶρο (10 κυβ. ἑκ.) λαμβάνονταν ἀμέσως μετὰ τὴ διατομή του, ἐνῶ ἀπὸ τὶς μητέρες τὴν τετάρτη ἡμέρα μετὰ τὸν τοκετὸ καὶ μετὰ νηστεία 12-14 ὡρῶν. Ὁ ὀρὸς μετὰ τὴ φυγοκέντρηση φυλάγονταν σὲ θερμοκρασία 4° C. Ὅλες οἱ ἀναλύσεις ἔγιναν 12-24 ὧρες μετὰ τὴν αἱμο-

ληψία. Οἱ ἐξετάσεις ποὺ ἔγιναν ἦταν ὁ προσδιορισμὸς τῶν ὁλικῶν λιπιδίων, τῆς χοληστερόλης, τῶν τριγλυκεριδίων καὶ ἡ ἠλεκτροφόρηση τῶν λιποπρωτεϊνῶν.

Οἱ μέθοδοι ποὺ χρησιμοποιήθηκαν ἦταν τοῦ Watson (1961) γιὰ τὴ χοληστερόλη, τῶν Eggstein καὶ Krewetz (1966) γιὰ τὰ τριγλυκερίδια, τῶν Zöllner καὶ Kirsch (1962) γιὰ τὰ ὁλικὰ λιπίδια καὶ τῶν Masket καὶ συν. (1973) γιὰ τὴν ἠλεκτροφόρηση τῶν λιποπρωτεϊνῶν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οἱ πίνακες I καὶ II δείχνουν τὴ μέση τιμὴ τῆς χοληστερόλης, τῶν τριγλυκεριδίων καὶ τῶν ὁλικῶν λιπιδίων, ὅπως ἐπίσης τὴν ἑκατοστιαία ἀναλογία τῶν διαφόρων κλασμάτων τῶν λιποπρωτεϊνῶν στὸ αἷμα τῶν νεογνῶν καὶ τῶν μητέρων.

Ἀπὸ τὴν ἀνάλυση τῶν ἀποτελεσμάτων προκύπτουν τὰ παρακάτω συμπεράσματα: 1) Δὲν παρατηρήθηκε συσχέτιση τῶν λιπιδίων καὶ λιποπρωτεϊνῶν τοῦ αἵματος μεταξὺ νεογνῶν καὶ τῶν μητέρων τους. 2) Ἡ μέση τιμὴ τῆς χοληστερόλης στὰ νεογνὰ βρέθηκε σημαντικὰ αὐξημένη σὲ σχέση μὲ τιμὲς ποὺ βρέθηκαν σὲ ἄλλες χῶρες, ἐνῶ ἡ μέση τιμὴ τῶν ὁλικῶν λιπιδίων καὶ τῶν τριγλυκεριδίων συμφωνεῖ μὲ τὰ διεθνῆ βιβλιογραφικὰ δεδομένα. 3) Ἡ μέση τιμὴ τῶν ὁλικῶν λιπιδίων καὶ τῆς χοληστερόλης στὰ νεογνὰ βρέθηκε δυόμισι φορὲς μικρότερη ἀπὸ τὴ μέση τιμὴ τῶν μητέρων, ἐνῶ τῶν τριγλυκεριδίων τέσσερις φορὲς μικρότερη. 4) Ἡ μέση τιμὴ τῆς α-λιποπρωτεΐνης (HDL) στὰ νεογνὰ βρέθηκε σὲ διπλάσια ἀναλογία ἀπ' ὅτι στὶς μητέρες. Τὸ εὕρημα αὐτὸ εἶναι σημαντικό, ἂν λάβουμε ὑπόψη ὅτι ἡ HDL βρίσκεται σὲ ἀντίθετη σχέση μὲ τὸν κίνδυνο ἀναπτύξεως ἀθηροσκληρωτικῆς στεφανιαίας νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μὲ βάση τὰ εὑρήματα ποὺ περιγράφηκαν παραπάνω γίνεται φανερὸ ὅτι δὲν ὑπάρχει καμμία σχέση μεταξὺ τῆς λιποπρωτεΐνης καὶ τῆς πυκνότητας τῶν λιπιδίων στὸ αἷμα τῶν παιδιῶν καὶ τῶν μητέρων των· ἡ τιμὴ τῆς χοληστερόλης ὅμως στὰ παιδιὰ βρέθηκε ὑψηλότερη ἀπὸ ἐκείνη ποὺ ἀναφέρεται στὴ βιβλιογραφία.

Ἐπιπλέον διαπιστώθηκε ὅτι ἡ πυκνότητα τῆς λιποπρωτεΐνης στὸν ὀμφάλιο λῶρο ἦταν διπλάσια ἀπὸ τὴν τιμὴ τοῦ αἵματος.

III. THESES FOR THE DOCTOR'S DEGREE

III. ΔΙΑΤΡΙΒΕΣ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 313-318, 1982

From the 1st Pediatric Clinic
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor Ch. Cassimos

CONTRIBUTION TO THE STUDY OF NEONATAL JAUNDICE OF UNKNOWN ETIOLOGY

by
DIMITRIOS EMM. KOLIOUSKAS

ABSTRACT

Serum gamma-glutamyltranspeptidase (γ-GT), D-glucaric acid (D-GA) excreted in the urine within 24 hours and plasma half-life of antipyrine were measured in 22 normal children aged more than 5 years and in 45 neonates, on the 10th day of their life. Eleven (11) neonates were normal, 20 had jaundice of unknown etiology and 14 had jaundice due to G-6-PD deficiency. Gamma-glutamyltranspeptidase (γ-GT) values were found to be within normal range, in the case of the 22 normal children, whereas in that of the newborns, γ-GT values were found to lie above the normal limits for children and adults. All of the normal children and all of the normal neonates displayed a normal D-GA excretion rate, whereas 65% of the newborns with jaundice of unknown etiology and 57% of those with jaundice due to G-6-PD deficiency were detected to have a low D-GA excretion rate. There was no prolongation of the antipyrine half-life (<30 hours) in any of the 22 normal children whereas, on the other hand, in 9% of the normal neonates, 60% of the neonates with jaundice of unknown etiology and 7% of those with jaundice due to G-6-PD deficiency, antipyrine half-life was found to be quite prolonged (>30 hours).

Statistical analysis revealed statistically significant differences among the various groups, concerning their daily urine D-GA excretion and also their plasma half-life of antipyrine.

The findings suggest that in the case of jaundice of unknown etiology there exists a markedly low activity of the liver smooth

endoplasmic reticulum enzymes, at least, of those that participate in the metabolic pathways we tested through the above described methods. It is possible, that this markedly reduced enzyme activity during the first days of life is responsible for the low rate of bilirubin metabolism and consequently for the severe neonatal jaundice of unknown etiology.

INTRODUCTION

According to the data available in the literature, the incidence of neonatal jaundice of unknown etiology seems to be higher in Greece than it is in other countries (Valaes et al., 1970). It is estimated that about 1/3-1/4 of all cases of neonatal jaundice fit the characteristics of the above clinical entity (Zannos-Mariolea et al., 1968, Malaka-Zafiriu et al., 1972). However, several investigators in other countries, e.i. China (Wong, 1975) and Hong-Kong (Lathe, 1977) mention even higher percentages (40% and 60-80% respectively).

An attempt to approach this problem was the aim of the present study. Since none of the methods or tests used so far for the determination of the various types of enzymopathies, associated with neonatal jaundice, was able to give any satisfactory results to clarify the problem concerning the pathogenesis of the entity (Oski et al., 1964, Sclavounou-Tsourouktsoglou et al., 1970), a different way of approach was conceived and used in the present study. Since it was thought by various investigators that the severe hyperbilirubinemia, present in the neonatal jaundice of unknown etiology is due to an increased liver immaturity of the mentioned neonates (Apostolakis, 1970, Cassimos, 1975, von Harnack, 1977), we decided to investigate the hepatocyte endoplasmic reticulum enzyme activity in a wider scope, in respect to different functions. Therefore, and as a sequel to other previous studies of our clinic (Malaka-Zafiriu et al., 1972, Malaka-Zafiriu et al., 1973, Cassimos et al.,1974, Cassimos et al., 1974, Malaka-Zafiriu et al., 1975) we estimated serum γ-glutamyl transpeptidase (γ-GT), urine D-glucaric acid (D-GA) excretion and, finally, plasma half-life of antipyrine in 45 neonates and 22 children aged more than 5 years.

Statistical analysis

Student's t-test and x^2 (with Yates' correction) criterion (Trichopoulos 1975, Batson, 1963) were used to statistically analyse our results.

MATERIAL AND METHODS

1. For the determination of serum γ-GT, the Szasz (1969) technique was used through utilization of the Boehringer-Mannheim kit.
2. Urine D-GA daily excretion rate was determined through use of the Simmons et al. (1974) technique.
3. For the estimation of the plasma half-life of antipyrine the Brodie et al. (1949) method was used.

Serum γ-GT, urine D-GA daily excretion rate and plasma half-life of antipyrine were measured in 22 normal children, aged more than 5 years and in 45 neonates on the 10th day of life. Of the 45 neonates, eleven (11) were normal, twenty (20) had jaundice of unknown etiology and 14 had jaundice due to glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency (Table I). The 11 selected normal neonates were full-term, had no blood incompatibility (ABO or Rhesus), jaundice, respiratory distress or infection. The 20 selected neonates with jaundice of unknown etiology fitted the following characteristics:

TABLE I.

Material.

Group	Number of cases
1. Children > 5 years ot age	22
2. Neonates - controls	11
3. Neonates with jaundice of unknown etiology	20
4. Neonates with jaundice due to G-6-PD deficiency	14
Total	67

1. No blood group incompatibility (ABO or Rhesus).
2. Normal erythrocyte G-6-PD activity.
3. Birth-weight above 2,500 g.

The birth-weight of all neonates was higher than 2,600 g and did not exceed 4,500 g.

RESULTS

Gamma-glutamyl transpeptidase (γ-GT) values were found to be within normal range in the 22 normal children, whereas in all the tested

newborns they were found to lie above the normal limits for children and adults, as expected (Shore et al., 1975, Talafant et al., 1976). All normal children and all normal neonates displayed a normal D-GA excretion rate, whereas 65 per cent of the newborns with jaundice of unknown etiology and 57 per cent of those with jaundice due to G-6-PD deficiency were detected to have a low D-GA excretion rate. No prolongation of the antipyrine half-life (<30 hours) was seen in any of the 22 normal children, whereas in 9 per cent of the normal neonates, 60 per cent of the neonates with jaundice of unknown etiology and 7 per cent of those with jaundice due to G-6-PD deficiency, antipyrine half-life was found to be quite prolonged (>30 hours) (Table II).

Statistical analysis revealed statistically significant differences among the various groups in respect to their daily urine D-GA excretion rate and their plasma half-life of antipyrine as well (Table II).

TABLE II.

	g-GT<6iu/L		DGA<μM/g creatinine		Antipyrine half-life>30 hours	
	Number of cases	Percentage	Number of cases	Percentage	Number of cases	Percentage
1. Children>5 years of age	0/22	0	0/22	0	0/22	0
2. Neonates-controls	0/11	0	0/11	0	1/11	9
3. Neonates with jaundice of unknown etiology	0/20	0	13/20	65	12/20	60
4. Neonates with jaundice due to G-6-PD deficiency	0/14	0	8/14	57	1/14	7
Statistical analysis	$X^2=0$ P=N.S.		$X^2=27$ P<0.001		$X^2=22.1$ P<0.001	

DISCUSSION

The results show that a very vast percentage of the examined neonates with jaundice due to G-6-PD deficiency and those with jaundice of unknown etiology, exhibit higher than normal D-GA excretion rates, a fact described in a previous study of our clinic (Malaka-Zafiriu et al., 1975), while a large percentage of only those neonates suffering from jaundice of unknown etiology presents a prolongation of their

plasma half-life of antipyrine. In the case of γ-GT, no statistical differences were observed among the three newborn groups, whereas all of the newborns exhibited much higher serum γ-GT levels than those of the children aged more than 5 years, a fact confirmed by the literature (Shore et al., 1975, Talafant et al., 1976).

CONCLUSIONS

Through the tests and methods used, it becomes apparent that in the cases of jaundice of unknown etiology there is a greatly reduced liver smooth endoplasmic reticulum enzyme activity. This defective enzyme activity, includes, at least, the glucuronic acid metabolic pathway tested by the daily D-GA excretion rate, the oxydation metabolic pathway, tested through the estimation of the plasma half-life of antipyrine and the pathway through which various metabolites bind with glucuronic acid, tested through the estimation of the liver capacity to form salicylamide glucuronide, as this has been shown in a previous study realized in our clinic (Malaka-Zafiriu et al., 1973). It is possible that this markedly reduced enzyme activity of the liver of a vast number of newborns in Greece and in other countries, during their first days of life, is responsible for the low rate of bilirubin metabolism and, consequently, for the severe neonatal jaundice of unknown etiology.

REFERENCES

Apostolakis, M. I. (1970): Elements of Human Physiology, Thessaloniki.

Batson, H. C. (1963): An Introduction to Statistics in the Medical Sciences, 6th Printing, Burgess Publishing Company, Minneapolis 15, Minnesota, U.S.A.

Brodie, B. B., Axelrod, J., Soberman, R. and *Levy, B. B.* (1949): The estimation of antipyrine in biological materials. J. Biol. Chem., 179 : 25.

Cassimos, Chr., Malaka-Zafiriu, K. and *Tsiures, J.* (1974): D-glucaric acid excretion in normal and G-6-PD deficient children, J. Ped., 84 : 871.

von Harnack, G.-A. (1977): Kinderheilkunde, Vierte Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, New York. See Selection: Fischer, K., Neugeborenenikterus und Blutgruppeninkompatibilität.

Cassimos, C., Tsioures, J. and *Malaka-Zafiriu, K.* (1974): Control of the liver drug-neutralizing mechanism, Ann. Paed. Clin. 3 : 164.

Cassimos, C. (1975): Practical Paediatrics, Thessaloniki.

Lathe, G. H. (1977): Observations on newborn jaundice in Hong-Kong, Personal communication.

Malaka-Zafiriu, K., Kremenopoulos, G., Danielides, B. and *Cassimos, C.* (1972): Observations on 200 cases of neonatal jaundice, Galenos, 14 : 668.

Malaka-Zafiriu, K., Tsiures, J., Danielides, B. and *Cassimos, Chr.* (1973): Salicylamide glucuronide formation in newborns with severe jaundice of unknown etiology and due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Greece, Helv. Paediatr. Acta, 28 : 323.

Malaka-Zafiriu, K., Tsiures, J. and *Cassimos, Chr.* (1975): D-glucaric acid excretion in newborns with severe jaundice of unknown etiology and due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Greece, Helv. Paediatr. Acta, 30 : 201.

Oski, F. A., Nathan, D. G., Sidel, V. W. and *Diamond, L. K.* (1964): Extreme hemolysis and red cell distortion in erythrocyte pyruvate kinase deficiency I. Morphology, erythrokinetics and family enzyme studies, New Engl. J. Med., 270 : 1023.

Shore, G. M., Hoberman, L., Dowdey, A. B. C. and *Combes, B.* (1975): Serum gamma-glutamyltranspeptidase activity in normal children, Amer. J. Clin. Path., 63 : 245.

Simmons, C. J., Davis, M., Pordoni, B. and *Williams, R.* (1974): Urinary D-glucaric acid assay by an improved enzymatic procedure, Clin. Chem. Acta, 51 : 47.

Sclavounou-Tsourouktsoglou, S., Katriou, D. and *Harokopos, S.* (1970): Erythrocyte enzymes in cases of neonatal jaundice, Archives Gr. Paed. Soc. 7 : 304.

Szasz, G. (1969): A kinetic photometric method for serum Y-glutamyl transpeptidase, Clin. Chem., 15 : 124.

Talafant, E., Hoskova, A. and *Pojerova, A.* (1976): Serum gamma-glutamyltranspeptidase activity and urinary D-Glucaric acid excretion in newborns in the first week of life, Acta Paediatr. Scand., 65 : 685.

Trichopoulos, D. (1976): Medical Statistics, Principles and Basic Methods of Bio-Medical Statistics, Parissianos Publications, Athens.

Valaes, T., Petmezakis, S. and *Doxiadis, A. S.* (1970): Effect on neonatal hyperbilirubinemia of phenobarbital during pregnancy or after birth: Practical value of the treatment in a population with risk of unexplained severe neonatal jaundice birth defects, Original Article Series, 6 : 46.

Wong, H. B. (1975): A surveillance system to prevent kernicterus in Singapore infants, J. Singapore Paediat., Soc., 17 : 1.

Zannos-Mariolea, L., Thomaidis, Th., Georgizas, G., Gavriilidou, E. and *Benetos, S.* (1968): Diagnostic problems in severe neonatal jaundice and G-6-PD deficiency in Greece, Arch. Dis. Childh. 43 : 36.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 319-323, 1982

Ἀπὸ τὴν 1η Παιδιατρικὴ Κλινικὴ
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Χρ. Κασσίμος

ΣΥΜΒΟΛΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

ὑπὸ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΕΜΜ. ΚΟΛΙΟΥΣΚΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μετρήθηκε ἡ τιμὴ τῆς γ-GT τοῦ ὀροῦ, ἡ ἀποβολὴ τοῦ D-GA στὰ οὖρα 24ώρου καὶ ἡ ἡμιπερίοδος ζωῆς τῆς ἀντιπυρίνης στὸ πλάσμα σὲ 22 φυσιολογικὰ παιδιὰ ἡλικίας ἄνω τῶν 5 ἐτῶν καὶ σὲ 45 νεογνὰ τὴν 10η ἡμέρα τῆς ζωῆς τους. Ἀπὸ τὰ νεογνά, 11 ἦσαν φυσιολογικά, 20 εἶχαν ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας καὶ 14 ἴκτερο ἀπὸ ἔλλειψη τῆς G-6-PD. Οἱ τιμὲς τῆς γ-GT στὰ παιδιὰ ἄνω τῶν 5 ἐτῶν βρίσκονταν στὰ φυσιολογικὰ ὅρια, ἐνῶ σὲ ὅλα τὰ νεογνὰ ἦταν ἀνώτερες ἀπὸ τὰ φυσιολογικὰ ὅρια στὰ παιδιὰ καὶ τοὺς ἐνήλικες. Κανένα ἀπὸ τὰ 22 φυσιολογικὰ παιδιὰ ὅπως καὶ κανένα ἀπὸ τὰ φυσιολογικὰ νεογνὰ δὲν παρουσίασε ἐλαττωμένη ἀποβολὴ τοῦ D-GA, ἐνῶ 65% τῶν νεογνῶν μὲ ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας καὶ 57% τῶν νεογνῶν μὲ ἴκτερο ποὺ ὀφειλόταν σὲ ἔλλειψη τῆς G-6-PD, παρουσίασαν ἐλαττωμένη ἀποβολὴ D-GA. Ἡ ἡμιπερίοδος ζωῆς τῆς ἀντιπυρίνης δὲ βρέθηκε παρατεταμένη (<30 ὡρῶν) στὸ πλάσμα κανενὸς ἀπὸ τὰ 22 φυσιολογικὰ παιδιά, ἐνῶ ἀντίθετα βρέθηκε παρατεταμένη (>30 ὡρῶν) στὸ πλάσμα τοῦ 9% τῶν φυσιολογικῶν νεογνῶν, τοῦ 60% τῶν νεογνῶν μὲ ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας καὶ τοῦ 7% τῶν νεογνῶν μὲ ἴκτερο ἀπὸ ἔλλειψη τῆς G-6-PD.

Ἡ στατιστικὴ ἀνάλυση ἀποκάλυψε στατιστικὰ σημαντικὲς διαφορὲς μεταξὺ τῶν διαφόρων ὁμάδων, ὡς πρὸς τὸ D-GA τῶν οὔρων καὶ τὴν ἡμιπερίοδο ζωῆς τῆς ἀντιπυρίνης στὸ πλάσμα.

Ἀπὸ τὰ εὑρήματα ποὺ ἀναφέρονται συνάγεται ὅτι στὶς περιπτώσεις ἰκτέρου ἄγνωστης αἰτιολογίας ὑπάρχει σημαντικὴ ἐλάττωση τῆς δραστηριότητας τῶν ἐνζύμων τοῦ λείου ἐνδοπλασματικοῦ δικτύου τοῦ ἥπατος, τουλάχιστον αὐτῶν ποὺ παίρνουν μέρος στὶς

μεταβολικὲς ὁδοὺς ποὺ ἐλέγξαμε μὲ τὶς δοκιμασίες ποὺ περιγράψαμε. Πιθανὸν ἡ ἔκδηλη αὐτὴ ἐνζυμικὴ ἀδράνεια τῶν πρώτων ἡμερῶν τῆς ζωῆς νὰ εἶναι ὑπεύθυνη γιὰ τὸν ἐλαττωμένο μεταβολισμὸ τῆς χολερυθρίνης καί, κατὰ συνέπεια, γιὰ τὸν βαρὺ νεογνικὸ ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα μὲ τὴ βιβλιογραφία, ἡ συχνότητα τοῦ νεογνικοῦ ἰκτέρου ἄγνωστης αἰτιολογίας ἐμφανίζεται μεγαλύτερη στὴν Ἑλλάδα ἀπ' ὅ,τι εἶναι σὲ ἄλλες χῶρες (Valaes καὶ συν., 1970). Ὑπολογίζεται ὅτι περίπου 1/3-1/4 ὅλων τῶν περιπτώσεων νεογνικοῦ ἰκτέρου πληροῦν τὰ χαρακτηριστικὰ τῆς παραπάνω κλινικῆς ὀντότητας (Zannos-Mariolea καὶ συν., 1968, Μαλακᾶ-Ζαφειρίου καὶ συν., 1972). Ὡστόσο, ὁρισμένοι ἐρευνητὲς σὲ ἄλλες χῶρες, π.χ. στὴν Κίνα (Wong, 1975) καὶ τὸ Χόνγκ-Κόνγκ (Lathe, 1977) ἀναφέρουν ἀκόμη ὑψηλότερα ποσοστὰ (40% καὶ 60-80% ἀντίστοιχα).

Ἡ προσπάθεια προσέγγισης τοῦ προβλήματος τοῦ ἰκτέρου ἄγνωστης αἰτιολογίας ἀποτέλεσε καὶ τὸ σκοπὸ τῆς παρούσας μελέτης. Λόγω τοῦ ὅτι καμιὰ ἀπὸ τὶς μεθόδους ποὺ χρησιμοποιήθηκαν μέχρι τώρα γιὰ τὴν ἀνίχνευση τῶν διαφόρων ἐνζυμοπαθειῶν ποὺ σχετίζονται μὲ τὸν νεογνικὸ ἴκτερο δὲν ἀπέδωσε ἱκανοποιητικὰ ἀποτελέσματα ὅσο ἀφορᾶ στὴν παθογένεια τῆς κλινικῆς ὀντότητας (Oski καὶ συν., 1964, Σκλαβούνου-Τσουρουκτσόγλου καὶ συν., 1970), στὴν ἐργασία μας κάναμε χρήση μιᾶς διαφορετικῆς μεθόδου. Δεδομένου ὅτι διάφοροι ἐρευνητὲς θεώρησαν ὅτι ἡ βαρειὰ ὑπερχολερυθριναιμία ποὺ ὑφίσταται στὶς περιπτώσεις νεογνικοῦ ἰκτέρου ἄγνωστης αἰτιολογίας ὀφείλεται σὲ μιὰ ἐπίταση τῆς ἀνωριμότητας τοῦ ἥπατος τοῦ νεογνοῦ (Ἀποστολάκης, 1970, Κασῖμος, 1975, von Harnack, 1977), ἀποφασίσαμε νὰ διερευνήσουμε σὲ μεγαλύτερη ἔκταση τὴν ἐνζυμικὴ δραστηριότητα τοῦ ἐνδοπλασματικοῦ δικτύου τῶν ἡπατοκυττάρων σὲ συνάρτηση μὲ τὶς διάφορες λειτουργίες του. Γιὰ τὸ λόγο αὐτὸ καὶ σὲ συσχέτιση πάντα καὶ μὲ προηγούμενες ἐργασίες τῆς κλινικῆς μας (Μαλακᾶ-Ζαφειρίου καὶ συν., 1972· Malaka-Zafiriu καὶ συν., 1973· Κασῖμος καὶ συν., 1974· Cassimos καὶ συν., 1974· Malaka-Zafiriu καὶ συν., 1975), ὑπολογίσαμε τὴν γ-γλουταμυλικὴ τρανσπεπτιδάση (γ-GT) τοῦ ὀροῦ, τὸ D-γλουκαρικὸ ὀξὺ (D-GA) ποὺ ἀπεκκρίνεται στὰ οὖρα 24ώρου καί, τέλος, τὴν ἡμιπερίοδο ζωῆς τῆς ἀντιπυρίνης στὸ πλάσμα 45 νεογνῶν καὶ 22 παιδιῶν ἡλικίας πάνω ἀπὸ 5 χρόνων.

Στατιστικὴ ἀνάλυση

Χρησιμοποιήθηκαν οἱ δοκιμασίες t τοῦ Student καὶ x^2 (μὲ τὴν διόρθωση

κατὰ Yates) (Τριχόπουλος, 1975· Batson, 1963) γιὰ τὴ στατιστικὴ ἀνάλυση τῶν ἀποτελεσμάτων μας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Γιὰ τὸν προαδιορισμὸ τῆς γ-GT τοῦ ὀροῦ χρησιμοποιήθηκε ἡ μέθοδος τοῦ Szasz (1969) μὲ ἕτοιμα ἀντιδραστήρια τῆς ἑταιρίας Boehringer-Mannheim.

2. Ἡ ἡμερήσια ἀπέκκριση τοῦ D-GA στὰ οὖρα μετρήθηκε μὲ τὴ μέθοδο τῶν Simmons καὶ συν. (1974).

3. Ἡ ἡμιπερίοδος ζωῆς τῆς ἀντιπυρίνης στὸ πλάσμα ὑπολογίσθηκε μὲ τὴ μέθοδο τῶν Brodie καὶ συν. (1949).

Μετρήθηκαν ἡ γ-GT ὀροῦ, ἡ ἡμερήσια ἀπέκκριση D-GA στὰ οὖρα καὶ ἡ ἡμιπερίοδος ζωῆς τῆς ἀντιπυρίνης στὸ πλάσμα 22 ὑγιῶν παιδιῶν ἡλικίας ἄνω τῶν 5 ἐτῶν καὶ 45 νεογνῶν, τὴν 10η μέρα τῆς ζωῆς τους. Ἀπὸ τὰ 45 νεογνά, τὰ 11 ἦταν φυσιολογικὰ καὶ χρησίμευσαν ὡς μάρτυρες, τὰ 20 εἶχαν ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας καὶ τὰ 14 ἴκτερο ὀφειλόμενο στὴν ἔλλειψη τῆς δεϋδρογενάσης τῆς φωσφορικῆς-6-γλυκόζης (G-6-PD) (Πίνακας Ι). Τὰ 11 φυσιολογικὰ νεογνὰ ἦταν τελειόμηνα, δὲν εἶχαν ἀσυμβατότητα αἵματος (ABO ἢ Rhesus), ἴκτερο, ἀναπνευστικὴ δυσχέρεια ἢ λοίμωξη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Κατανομὴ ὑλικοῦ.

Κατηγορία	Ἀριθμὸς περιπτώσεων
1. Παιδιὰ μάρτυρες ἡλικίας >5 ἐτῶν	22
2. Νεογνὰ - μάρτυρες	11
3. Νεογνὰ μὲ ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας	20
4. Νεογνὰ μὲ ἴκτερο ἀπὸ ἔλλειψη G-6-PD	14
Σύνολο	67

Τὰ 20 νεογνὰ μὲ ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας πληροῦσαν τὰ ἀκόλουθα χαρακτηριστικά:

1. Δὲν εἶχαν ἀσυμβατότητα αἵματος (ABO ἢ Rhesus).
2. Εἶχαν φυσιολογικὴ δραστικότητα τῆς G-6-PD τῶν ἐρυθροκυττάρων.
3. Εἶχαν φυσιολογικὰ δικτυοερυθροκύτταρα.
4. Τὸ βάρος γεννήσεώς τους ἦταν πάνω ἀπὸ 2.500 g.

Τὸ βάρος γεννήσεως ὅλων τῶν νεογνῶν ποὺ ἐλέγξαμε κυμάνθηκε μεταξὺ 2.600-4.500 g.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οἱ τιμὲς τῆς γ-GT βρέθηκαν φυσιολογικὲς στὰ 22 φυσιολογικὰ παιδιά, ἐνῶ σ' ὅλα τὰ νεογνὰ ποὺ ἐλέγχθηκαν, βρέθηκαν πάνω ἀπὸ τὰ ἀνώτερα φυσιολογικὰ ὅρια γιὰ τὰ παιδιὰ καὶ τοὺς ἐνήλικες, ὅπως καὶ ἀναμέναμε (Shore καὶ συν., 1975· Talafant καὶ συν., 1976). Ἡ ἡμερήσια ἀπέκκριση τοῦ D-GA στὰ οὖρα ὅλων τῶν φυσιολογικῶν παιδιῶν καὶ νεογνῶν ἦταν φυσιολογικὴ ἐνῶ στὸ 65% τῶν νεογνῶν μὲ ἴκτερο ὀφειλόμενο στὴν ἔλλειψη τῆς G-6-PD, βρέθηκε ἐλαττωμένη. Δὲν διαπιστώσαμε ἐπιμήκυνση τῆς ἡμιπεριόδου ζωῆς τῆς ἀντιπυρίνης στὸ πλάσμα (<30 ὧρες) τῶν 22 φυσιολογικῶν παιδιῶν, ἐνῶ στὸ 9% τῶν φυσιολογικῶν νεογνῶν, στὸ 60% τῶν νεογνῶν μὲ ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας καὶ στὸ 7% τῶν νεογνῶν μὲ ἴκτερο ὀφειλόμενο στὴν ἔλλειψη τῆς G-6-PD, ἡ ἡμιπερίοδος ζωῆς τῆς ἀντιπυρίνης στὸ πλάσμα βρέθηκε ἀρκετὰ ἐπιμηκυσμένη (Πίνακας ΙΙ).

Ἡ στατιστικὴ ἀνάλυση τῶν ἀποτελεσμάτων ἀποκάλυψε στατιστικὰ σημαντικὲς διαφορὲς μεταξὺ τῶν διαφόρων ὁμάδων ποὺ μελετήθηκαν ὅσον ἀφορᾶ στὴν ἡμερήσια ἀπέκκριση D-GA στὰ οὖρα καὶ τὴν ἡμιπερίοδο ζωῆς τῆς ἀντιπυρίνης στὸ πλάσμα (Πίνακας ΙΙ).

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ.

	γ-GT<6 i.u./L		D-GA<10 μMg κρεατινίνης		Ἡμιπερίοδος ζωῆς ἀντιπυρίνης >30 ὡρῶν	
	Ἀριθμὸς ἐπὶ τοῦ συνόλου	Ποσοστὸ ἐπὶ τοῖς %	Ἀριθμὸς ἐπὶ τοῦ συνόλου	Ποσοστὸ ἐπὶ τοῖς %	Ἀριθμὸς ἐπὶ τοῦ συνόλου	Ποσοστὸ ἐπὶ τοῖς %
1. Παιδιὰ-μάρτυρες ἡλικίας >5 ἐτῶν	0/22	0	0/22	0	0/22	0
2. Νεογνὰ-μάρτυρες	0/11	0	0/11	0	1/11	9
3. Νεογνὰ μὲ ἴκτερο ἀγνώστου αἰτιολογίας	0/20	0	13/20	65	12/20	60
4. Νεογνὰ μὲ ἴκτερο ἀπὸ ἔλλειψη G-6-PD	0/14	0	8/14	57	1/14	7
Στατιστικὴ ἀνάλυση	$X^2=0$ P = N.S.		$X^2=27$ P<0,001		$X^2=22,1$ P<0,001	

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τὰ ἀποτελέσματα δείχνουν ὅτι ἕνα πολὺ μεγάλο ποσοστὸ ἀπὸ τὰ νεογνὰ μὲ ἴκτερο ἀπὸ ἔλλειψη τῆς G-6-PD καὶ μὲ ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας παρουσιάζουν ὑψηλότερες τιμὲς ἡμερήσιας ἀπεκκρίσεως D-GA στὰ οὖρα, κάτι ποὺ ἔχει ἤδη περιγραφεῖ σὲ μιὰ προηγούμενη μελέτη τῆς κλινικῆς μας (Malaka-Zafiriu καὶ συν., 1975)· ἀντίθετα, ἕνα πολὺ μεγάλο ποσοστὸ μόνο ἐκείνων τῶν νεογνῶν ποὺ παρουσίασαν ἴκτερο ἄγνωστης αἰτιολογίας, ἐμφάνισαν ἐπιμηκυσμένη ἡμιπερίοδο ζωῆς ἀντιπυρίνης στὸ πλάσμα. Στὴν περίπτωση τῆς γ-GT, δὲν βρέθηκε στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ μεταξὺ τῶν τιμῶν ποὺ παρουσίασαν οἱ τρεῖς ὁμάδες τῶν νεογνῶν, ἐνῶ ὅλα τὰ νεογνὰ ἐνεξαιρέτως ἐμφάνισαν τιμὲς γ-GT ὁροῦ πολὺ μεγαλύτερες ἀπὸ αὐτὲς ποὺ βρέθηκαν στὰ παιδιὰ ἡλικίας πάνω ἀπὸ 5 χρόνων, γεγονὸς ποὺ ἀναφέρεται καὶ στὴ βιβλιογραφία (Shore καὶ συν., 1975· Talafant καὶ συν., 1976).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μὲ τὶς μεθόδους καὶ τὶς δοκιμασίες ποὺ χρησιμοποιήθηκαν διαφαίνεται ὅτι στὶς περιπτώσεις ἰκτέρου ἄγνωστης αἰτιολογίας, ὑφίσταται μιὰ πολὺ ἐλαττωμένη δραστικότητα τῶν ἐνζύμων τοῦ λείου ἐνδοπλασματικοῦ δικτύου τοῦ ἥπατος. Αὐτὴ ἡ μειωμένη ἐνζυμικὴ δραστηριότητα, σύμφωνα μὲ τὰ ἀποτελέσματά μας, περιλαμβάνει τουλάχιστον τὴ μεταβολικὴ ὁδὸ τοῦ γλυκουρονικοῦ ὀξέος ποὺ ἐλέγχεται μὲ τὸν προσδιορισμὸ τῆς ἡμερήσιας ἀπέκκρισης τοῦ D-GA στὰ οὖρα, τὴν ὀξειδωτικὴ μεταβολικὴ ὁδὸ ποὺ ἐλέγχεται μὲ τὴ μέτρηση τῆς ἡμιπεριόδου ζωῆς τῆς ἀντιπυρίνης στὸ πλάσμα καὶ τὴ μεταβολικὴ ὁδὸ σύνδεσης μὲ γλυκουρονικὸ ὀξὺ ποὺ ἐλέγχθηκε μὲ τὸν ὑπολογισμὸ τῆς ἱκανότητας τοῦ ἥπατος νὰ σχηματίζει γλυκουρονικὴ σαλικυλαμίδη, ὅπως αὐτὸ καταδείχθηκε σὲ μιὰ προηγούμενη ἐργασία τῆς κλινικῆς μας (Γalaka-Zafiriu καὶ συν., 1973). Ἡ αἰσθητὰ ἐλαττωμένη αὐτὴ ἐνζυμικὴ δραστηριότητα τοῦ ἥπατος ἑνὸς μεγάλου ποσοστοῦ νεογνῶν ποὺ γεννιοῦνται στὴν Ἑλλάδα καὶ σὲ ἄλλες χῶρες, εἶναι πιθανὸ νὰ ἀποτελεῖ καὶ τὴν αἰτία τοῦ ἐλαττωμένου καταβολισμοῦ τῆς χολερυθρίνης καί, κατὰ συνέπεια, καὶ τοῦ βαρέος νεογνικοῦ ἰκτέρου ἄγνωστης αἰτιολογίας ποὺ παρουσιάζεται σ' αὐτά.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 324-327, 1982

From the B Department of Psychiatry and Neurology
of the Aristoteleian University of Thessaloniki, Greece
«Agios Dimitrios» Hospital
Director Professor: John Logothetis

A STUDY OF EEG CHANGES DUE TO THE USE OF THE USUAL ANTITUBERCULOSIS DRUGS

by
CHRISTOS N. PARTSAFYLLIDES

ABSTRACT

In 30 healthy subjects used as controls and in 134 patients suffering from tuberculosis to whom antituberculosis drugs were administered, the electroencephalographic changes were studied. It was found that bioelectrical changes in encephalogram can be observed even in the usual therapeutic doses for the 19,40% of patients. These changes were observed in patients treated for 15 days with the drugs; it was also found that the therapeutic combination of different drugs caused the greatest percentage of EEG changes.

The EEG changes were of the dysrhythmic type and were reversible after the withdrawal of drugs. In 10 patients, abnormal findings from the central nervous system were found, 6 patients presented, in addition, change in the EEG.

INTRODUCTION

Electroencephalographic changes have been reported in patients who have taken doses of the usual antituberculosis drugs, either accidentaly or for suicide purposes. Similyr EEG changes have been reported concerning experimental animals and toxic doses of the above drugs.

There is no other relative paper on the subject, except that of Pieron et al. (1972), reporting bioelectrical changes of the brain, due to the therapeutic use of these drugs on man.

These facts stimulated our interest and led us to examine the possibility of discovering changes of the EEG in patients who are treated with various combinations of the most widely used antituberculosis drugs. Also, we considered that administration of these therapeutic agents might present us with patients predisposed to epileptic manifestations.

MATERIAL AND METHODS

The present study was carried out on 134 tuberculous patients (68 males, 66 females) at the Hospital of Chest Disease of Northern Greece and on 30 clinically healthy subjects who served as controls. The age of the patients was 14-82; the age of controls varied between 23-62 years. In the present study, the effect of the usual antituberculosis drugs and their various combinations (table 1) on the bioelectrical potential of the brain was investigated.

TABLE 1.

Drug and Combination	Patients			Age
	Total	Males	Females	
EMB-INH-RMP	35	20	15	14-80
EMB-RMP	20	7	13	19-74
INH-PAS-STR	23	7	16	19-76
INH-RMP	9	3	6	19-75
INH-PAS	13	5	8	27-68
EMB-PAS-INH	5	3	2	50-73
EMB-INH	6	4	2	51-76
INH	5	3	2	33-71
RMP	9	8	1	24-82
EMB	9	8	1	40-68
	134	68	66	14-82

EMB: Ethambutol 25 mg/Kg
RMP: Rifampicin 600 mg/daily
PAS: P-Aminosalicylic acid 12 g/daily
INH: Isoniazid 8 mg/Kg daily
STR: Streptomycin 1 gr/daily

repeated. The patients that presented EEG changes were submitted to a third EEG test after two months; the third test was performed after a 7-10 days withdrawal of the drugs.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of this study proved the presence of EEG changes (19,40%) that approached the level of those (22,60%) found by Pieron et al. (1972). The results of both studies, concerning only 3 combined treatments, are shown in table 2 for comparison.

TABLE 2.

Combined Treatment		Records	
		Total	Altered
EMB-INH-RMP	Pieron et al. (1972)	30	10
	our results	35	10
EMB-RMP	Pieron et al.	27	4
	our results	20	5
INH-PAS-STR	Pieron et al.	27	5
	our results	23	1

Although the results presented variations that reached the level of 4.76% to 14.17%, according to our opinion, was expected, because in the paper of Pieron et al. (1972) epileptic patients and alcoholics were included, whereas we did not include these patients in our study.

Finally, we can point out in brief the following results:

1. In general, the used drugs may cause bioelectrical EEG changes if taken in their usual therapeutic doses.

2. The EEG changes were found in 19.40 percent of the 134 patients treated for 15 days with antituberculosis drugs.

3. The therapeutic combination EMB-INH-RMP caused the greatest percentage of EEG changes (28,58%). The combination of EMB-RMP produced changes in 25 percent of the cases, a frequency that was also found in patients receiving only one drug (EMP or RMP or INH).

4. The abnormal findings in the EEG traces were of dysrhythmic type, paroxysmal or not and all were found to be reversible after the drugs were withdrawn.

5. The clinical examination during the course of the treatment revealed abnormal manifestations from in the central nervous system in 10 of our 134 patients and six of them presented EEG changes in addition.

6. The following recommendations are stated for preventive purposes; they aim to counteract side effects from the central nervous system caused by the antituberculosis drugs:

a) Additional neuropsychiatric data and a carefull neurological examination must be available before the administration of the antituberculosis drugs.

b) The patients presenting symptoms or signs from the central nervous system before treatment with antituberculosis drugs must have an EEG test performed.

c) The patients with EEG dysrhythmias (paroxysmal or not) receiving antituberculosis drugs should be considered as potential candidates for clinical epileptic manifestations.

CONCLUSION

The antituberculosis drugs (EMB, INH, RMP, STR and PAS) can eventually produce bioelectrical EEG changes in their usual therapeutic doses.

The abnormal findings in the EEG traces were found to be reversible after the drugs were withdrawn.

The patients with EEG dysrhythmias receiving antituberculosis drugs should be considered as potential candidates for clinical epileptic manifestations.

REFERENCES

Pieron, R., Gautier, H., Duhurt, J. et *Kauffmann, J. P.* (1972): Altérations électroencephalographiques et Traitements Antiburculeux. La Sem. Hop. Paris, 48 : 2585.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 328-331, 1982

Ἀπὸ τὴν Β' Νευρολογικὴ καὶ Ψυχιατρικὴ Κλινικὴ
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Νοσοκομεῖον ΑΓΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
Διευθυντής: Καθηγητὴς Ἰωάννης Λογοθέτης

ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ὑπὸ

ΧΡΗΣΤΟΥ Ν. ΠΑΡΤΣΑΦΥΛΛΙΔΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σὲ 30 ὑγιῆ ἄτομα ποὺ χρησιμοποιήθηκαν γιὰ σύγκριση καὶ σὲ 134 ἀσθενεῖς στοὺς ὁποίους χορηγοῦνταν ἀντιφυματικὰ φάρμακα, παρατηρήθηκαν βιοηλεκτρικὲς μεταβολὲς τοῦ ἠλεκτροεγκεφαλογραφήματος ἀκόμα καὶ ὅταν χορηγοῦνταν οἱ συνηθισμένες θεραπευτικὲς δόσεις καὶ σὲ 19,40% αὐτὲς οἱ μεταβολὲς παρατηροῦνταν σὲ ἀσθενεῖς οἱ ὁποῖοι ἦταν ἐπὶ 15 μέρες ὑπὸ θεραπεία. Ἐπίσης διαπιστώθηκε ὅτι ὁ θεραπευτικὸς συνδυασμὸς διαφόρων φαρμάκων προκαλοῦσε τὶς μεγαλύτερες σὲ ἑκατοστιαία ἀναλογία μεταβολὲς τοῦ ἠλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Οἱ ἠλεκτροεγκεφαλικὲς ἀλλοιώσεις ἦταν δυσρυθμικοῦ τύπου καὶ ὑποστρέψιμες μετὰ τὴ διακοπὴ τῆς λήψεως τῶν φαρμάκων. Σὲ 10 ἀσθενεῖς παρατηρήθηκαν ἐπίσης ἀνωμαλίες ἐκ τοῦ Κ.Ν.Σ. κατὰ τὴν κλινικὴ ἐξέταση καὶ σὲ 6 ἀπὸ αὐτοὺς βρέθηκαν ἐπιπροσθέτως καὶ ἀλλοιώσεις στὸ ἠλεκτροεγκεφαλογράφημα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στὴ διεθνὴ βιβλιογραφία ἀναφέρονται ἠλεκτροεγκεφαλογραφικὲς ἀλλοιώσεις ἀτόμων ποὺ ἔλαβαν ὑψηλὲς δόσεις ἀπὸ τὰ συνηθισμένα ἀντιφυματικὰ φάρμακα, εἴτε τυχαῖα, εἴτε μὲ σκοπὸ τὴν αὐτοκτονία. Παρόμοιες ἀλλοιώσεις ἀπὸ τοξικὲς δόσεις τῶν παραπάνω φαρμάκων ἔχουν μελετηθεῖ καὶ σὲ πειραματόζωα. Στὴν προσιτὴ σὲ μᾶς βιβλιογραφία δὲν βρήκαμε ἄλλες σχετικὲς ἐργασίες ἐκτὸς ἀπὸ ἐκείνη τοῦ Pieron καὶ συν. (1972), ποὺ ἀναφέρεται σὲ

βιοηλεκτρικὲς μεταβολὲς τοῦ ἐγκεφάλου, οἱ ὁποῖες ὀφείλονται στὴ θεραπευτικὴ χρήση αὐτῶν τῶν φαρμάκων στὸν ἄνθρωπο.

Ὅλα αὐτὰ μᾶς κίνησαν τὸ ἐνδιαφέρον νὰ μελετήσουμε τὴν πιθανὴ ἀνεύρεση μεταβολῶν τοῦ ἠλεκτροεγκεφαλογραφήματος, σὲ ἀσθενεῖς ποὺ ὑποβάλλονται σὲ ἀγωγὴ μὲ διάφορους συνδυασμοὺς τῶν συνηθέστερων ἀντιφυματικῶν φαρμάκων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ἡ ἔρευνα αὐτὴ ἔγινε σὲ 134 φυματικοὺς ἀρρώστους (68 ἄνδρες καὶ 66 γυναῖκες) τῆς Γ' Κλινικῆς τοῦ ΚΝΘΒΕ, ἡλικίας 14-82 χρόνων καὶ σὲ 30 φυσιολογικοὺς μάρτυρες (15 ἄνδρες καὶ 15 γυναῖκες) ἡλικίας 23-62 χρόνων. Στὴν ἐργασία μελετήθηκε ἡ ἐπίδραση τῶν συνηθέστερων ἀντιφυματικῶν φαρμάκων καὶ ὁρισμένων συνδυασμῶν τους (πίνακας 1) ἐπὶ τῆς βιοηλεκτρικῆς δραστηριότητας τοῦ ἐγκεφάλου.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι.

Φάρμακα καὶ συνδυασμοὶ	Σύνολο	Ἀσθενεῖς		
		Ἄνδρες	Γυναῖκες	Ἡλικία
EMB-INH-RMP	35	20	15	14-80
EMB-RMP	20	7	13	19-74
INH-PAS-STR	23	7	16	19-76
INH-RMP	9	3	6	19-75
INH-PAS	13	5	8	27-68
EMB-PAS-INH	5	3	2	50-73
EMB-INH	6	4	2	51-76
INH	5	3	2	33-71
RMP	9	8	1	24-82
EMB	9	8	1	40-68
	134	68	66	14-82

EMB: Ἐθαμβουτόλη 25 mg/kg.
RMP: Ριφαμπισίνη 600 mg/ἡμερησίως.
PAS: παρα-αμινοσαλικυλικὸ ὀξὺ 12 gr/ἡμερησίως.
INR: Ἰσονιαζίδη 8 mg/ἡμερησίως.
STR: Στρεπτομυκίνη 1 gr/ἡμερησίως.

Οἱ ἀσθενεῖς ὑποβλήθηκαν σὲ ἠλεκτροεγκεφαλογραφικὸ ἔλεγχο πρὶν ἀπὸ τὴ χορήγηση τῶν φαρμάκων. Ἀκολουθοῦσε 15νθήμερη χορήγηση ἑνὸς ἀπὸ τὰ

θεραπευτικὰ σχήματα καὶ ἀμέσως γινόταν ἐπανάληψη τοῦ ἠλεκτροεγκεφαλογραφικοῦ ἐλέγχου. Ὅσοι ἀπὸ τοὺς ἀρρώστους παρουσίασαν ΗΕΓ/κὲς ἀλλοιώσεις ὑποβλήθηκαν μετὰ ἀπὸ ἕνα δίμηνο σὲ τρίτη ΗΕΓ/κὴ ἐξέταση, ὕστερα ὅμως ἀπὸ διακοπὴ τῶν φαρμάκων 7-10 ἡμερῶν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ — ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τὰ δεδομένα τῆς μελέτης μας πιστοποιοῦν ὅτι ἐμφανίζονται ΗΕΓ/κὲς ἀλλοιώσεις (19,40%) καὶ τὰ δεδομένα αὐτὰ δὲν διαφέρουν στατιστικὰ ἀπὸ ἐκεῖνα τῶν Pieron καὶ συν. (22,60%). Οἱ Pieron καὶ συν. μελέτησαν μόνο 3 θεραπευτικὰ σχήματα. Τὰ ἀποτελέσματά τους καθὼς καὶ τὰ ἀντίστοιχα δικά μας, ἀναφέρονται στὸν πίνακα 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Θεραπευτικοὶ συνδυασμοὶ		Διαγράμματα Συνολικὰ	Διαγράμματα Ἀλλοιωθέντα
EMB-INH-RMP	Pieron καὶ συν. (1972)	30	10
	ἡμέτερα	35	10
EMB-RMP	Pieron καὶ συν.	27	4
	ἡμέτερα	20	5
INH-PAS-STR	Pieron καὶ συν.	27	5
	ἡμέτερα	23	1

Ἂν καὶ ὑπάρχουν διαφορές, ποὺ κυμαίνονται ἀπὸ 4,76-14,17%, ὡστόσο τὶς θεωροῦμε δικαιολογημένες διότι οἱ Pieron καὶ συν. δὲν ἐξαίρεσαν ἀπὸ τὸ ὑλικό τους ἄτομα ἐπιβαρυμένα μὲ ἱστορικὸ ἐπιληψίας, καταχραστὲς οἰνοπνευματωδῶν ποτῶν κ.λ.

Τὰ τελικά μας ἀποτελέσματα μποροῦν νὰ συνοψιστοῦν ὡς ἑξῆς:

1. Γενικὰ ἀπὸ τὴ χρήση ἀντιφυματικῶν φαρμάκων σὲ θεραπευτικὲς δόσεις εἶναι δυνατὸ νὰ προκληθοῦν βιοηλεκτρικὲς ἀλλοιώσεις στὸ ἠλεκτροεγκεφαλογράφημα.

2. ΗΕΓ/κὲς ἀλλοιώσεις βρέθηκαν σὲ 19,40% ἀπὸ τοὺς 134 ἀρρώστους ποὺ ὑποβλήθηκαν σὲ ἀντιφυματικὴ θεραπεία 15 ἡμερῶν.

3. Τὸ θεραπευτικὸ σχῆμα EMB-INH-RMP προκάλεσε τὴ μεγαλύτερη ἑκατοστιαία ἀναλογία ΗΕΓ/κῶν ἀλλοιώσεων, 28,58%. Τὸ σχῆμα EMB-RMP ἐπέφερε ἀλλοιώσεις σὲ 25% τῶν περιπτώσεων καὶ αὐτὴ ἡ ἀναλογία

παρατηρήθηκε καὶ στὶς περιπτώσεις τῶν ἀρρώστων ποὺ λάμβαναν ἕνα μόνο ἀπὸ τὰ φάρμακα: EMP ἢ RMP ἢ INH.

4. Οἱ ΗΕΓ/κὲς ἀνωμαλίες ποὺ καταγράφηκαν εἶχαν τὸν τύπο τῶν παροξυσμικῶν ἢ τῶν μὴ παροξυσμικῶν δυσρυθμιῶν. Ὅλα τὰ ΗΕΓ/τα ἐπανῆλθαν περίπου στὴν ἀρχική τους μορφὴ μετὰ τὴ διακοπὴ τῶν φαρμάκων.

5. Ἡ κλινική, τέλος, παρακολούθηση τῶν ἀρρώστων κατὰ τὴ διάρκεια τῆς θεραπείας ἀποκάλυψε ὅτι 10 ἀπὸ τοὺς 134 παρουσίασαν κλινικὲς ἐκδηλώσεις ἀπὸ τὸ Κεντρικὸ Νευρικὸ Σύστημα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Γενικά, τὰ ἀντιφυματικὰ φάρμακα (EMB, INH, RMP, STR καὶ PAS) εἶναι δυνατὸ νὰ προκαλέσουν βιοηλεκτρικὲς ἀνωμαλίες στὸ ἠλεκτροεγκεφαλογράφημα, κατὰ τὴ χορήγησή τους σὲ θεραπευτικὲς δόσεις.

Οἱ βιοηλεκτρικὲς αὐτὲς μεταβολὲς στὰ ἠλεκτροεγκεφαλογραφήματα εἶναι ἀνατάξιμες, μετὰ τὴ διακοπὴ τῶν φαρμάκων.

Οἱ ἀσθενεῖς ποὺ παρουσιάζουν στὰ ΗΕΓ-ματά τους βιοηλεκτρικὲς δυσρυθμίες κατὰ τὴ διάρκεια ἀντιφυματικῆς ἀγωγῆς, πρέπει νὰ θεωροῦνται ὡς ἄτομα μὲ αὐξημένη ἑτοιμότητα γιὰ ἐπιληπτικὲς κρίσεις.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 332-341, 1982

From the Department of Hygiene of Medical School
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor Th. Edipides

A CONTRIBUTION TO THE STUDY OF GREEK POPULATION'S DEMOGRAPHIC MATURITY

by
KALLIOPI CHRAPALOU-ROVITHI

ABSTRACT

According to data collected from the National Statistical Office of Greece concerning the sex and age composition of the greek population, it is concluded that greek population shows a demographic maturity accompanied by signs of aging. This is due to the reduction of births and increase of the expectation of life.

According to the census of 1981 the greek population is 9.707.000.

INTRODUCTION

The world's population is estimated to be 4 billion and is expected to reach or even exceed 6 billion before the end of this century. Specialists are talking of a population explosion.

During the paleolethic age, the population probably did not exceed a total of 2 million. With the development of agriculture and livestock, it increased relatively fast and reached 250 million on the year of Christ's birth and 500 million during the 17th century (Valaoras, 1967, Bogue, 1969). According to data of the UN-Statistical Bureau, the world's population increases at a rate of 180,000 persons daily, 7,500 hourly and 125 per minute. The annual increase is about 65 million. During the last 40-50 years, a tremendous increase of the population has taken place, mainly in the developing countries. The net growth rate of the developing countries is more than twice the rate of the developed ones. (Bogue, 1969, UN-Demographic Yearbook, 1974, FAO, 1975).

The lower limits of mortality have been achieved in many countries,

whereas decrease of mortality below 6-7 deaths per 1,000 is not possible because of biological reasons (Valaoras, 1943, Alivizatos, 1955, Valaoras, 1967, Granitsas, 1970, Edipides, 1968, Katsougiannopoulos, 1970, Vasiliadis, 1971).

Theoretically, the upper limits of fertility are about 40-50 births per 1,000 inhabitants. The negative aspect of the population's increase is the irrational swelling of the population in the developing countries. Possible causes for this situation are the technological civilization and the progress made in medical practices, which led to the control of early death and the prolongation of the expectation of life. The negative correlation between the yearly national income per inhabitant and the number of births in these countries is also a characteristic aspect of the problem (Edipides, 1968).

At the same time, the world's demographic problem is also a nutritional one. Half of the population today is suffering from malnutrition and part of it from famine. In the future, the greatest part will suffer from malnutrition and an enormus part of it will be starving (De Castro, 1952, FAO, 1975).

In Greece, the demographic problem has its own characteristics. The population density of Greece is 66 inhabitants per km^2 (Census, 1971). A delayed increase of the greek population is observed. During the last ten years there was a population increase of 380,088 persons, corresponding to 4.55% of the population of 1961. The annual net growth was 0.45%, a percentage which causes some trouble. Fertility fluctuated around 15-16 births per 1,000 inhabitants, with declining trends, whereas the crude mortality rate fluctuated around 8-9 deaths per 1,000. The birth predominence of 7-8% will double the greek population in 80-90 years, but taking into account the emigration problem, this will happen in 100-110 years (Katsougiannopoulos and Edipides, 1973).

The present study was performed in order to approach the demographic problem in Greece, since it seems to be due to the irrational, immature and dangerous emigration of the rural and insular population towards the big urban areas and specially towards Athens (30%) and Thessaloniki (7-8%).

MATERIAL AND METHODS

The present study was based on the data collected from the publica-

tions of the Statistical Office in Greece for the years 1956-1978 which are shown in the figures and tables in the text.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the study are as follows:

Influence of fertility

I. Evolution of the crude birth rate

Fertility declines in the developed countries, as well as in Greece (Table 1) (Bogue, 1969, Zopf, 1972, Dorn, 1968). It is lower than in the developing countries, but the same or even higher as in the developed ones. Its decline has contributed to the economical progress in Greece and to the demographic stagnation of the greek population. Fertility is now half the rate than 40 years ago.

TABLE 1.

Crude Birth Rate, Greece, 1860-1975.

Year	Births %	Year	Births %	Year	Births %
1860	28,4	1921	21,2	1952	19,3
1861	29,5	1922	21,5	1953	18,4
1864	28,2	1923	19,0	1954	19,2
1865	29,4	1924	19,5	1955	19,4
1866	27,8	1925	26,3	1956	19,7
1867	30,1	1926	30,0	1957	19,3
1868	28,6	1927	28,8	1958	19,0
1869	28,8	1928	30,5	1959	19,4
1870	28,1	1929	28,9	1960	18,9
1871	28,4	1930	31,3	1961	17,9
1872	28,6	1931	30,8	1962	18,0
1873	27,6	1932	28,4	1963	17,5
1874	29,2	1933	28,6	1964	18,0
1875	28,2	1934	31,1	1965	17,7
1876	29,6	1935	28,2	1966	17,9
1977	28,5	1936	27,9	1967	18,7
1878	27,2	1937	26,2	1968	18,2
1879	24,8	1938	25,9	1969	17,4
1880	24,4	1939	24,8	1970	16,5
1881	24,5	1940	24,5	1971	16,0
1882	25,2	1949	18,6	1972	15,9
1883	25,0	1950	20,0	1973	15,4
1884	28,6	1951	20,3	1974	16,0
				1975	15,7

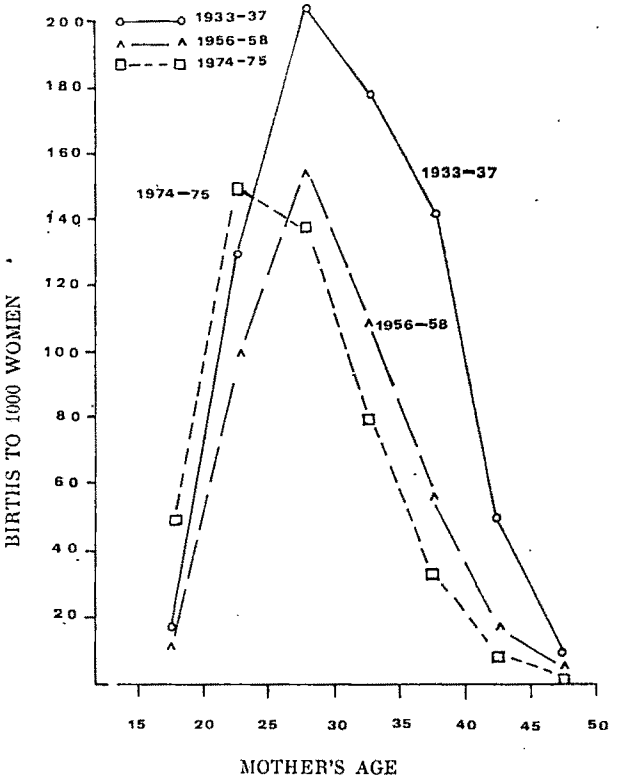


Fig. 1. Changes of the age-specific fertility rate over three different time periods.

Σχῆμα 1. Μεταβολὲς τοῦ εἰδικοῦ κατὰ ἡλικία τῆς μητέρας συντελεστῆ γεννητικότητας σὲ τρεῖς διαφορετικὲς χρονικὲς περιόδους.

TABLE 2.

General Fertility Rate over four different time periods.

Time period	1933-37	1956-58	1967-69	1974-75
General Fertility Rate	94,2	61,6	60,8	55,4

II. Evolution of the general fertility rate

Before the 2nd World War, 94 children were born to 1,000 women of childbearing age. In 1975-77, there were 55 births, so that there was a 50% fall of the rate compared to that of the years 1933-1937 and a 10% decline in the last 20 years (Table 2). Table 3 shows the age specific fertility rate (also fig. 2).

TABLE 3.

Age specific fertility rate, Greece 1933-1937, 1956-1958 and 1974-1975.

Age-Group	Time period			
	1933-37	1956-58	1967-69	1974-75
-20	18,2	14,7	32,9	50,0
20-40	129,4	99,4	132,3	154,0
25-29	205,5	154,2	157,3	139,0
30-34	178,5	110,2	97,8	80,6
35-39	141,1	55,7	44,2	35,5
40-44	51,6	17,2	9,9	8,7
45+	12,6	3,2	1,1	1,0

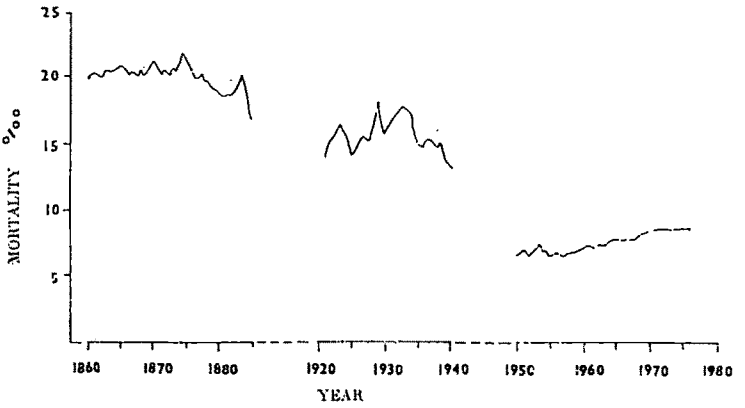


Fig. 2. Crude Mortality rate since 1860 in Greece.
Σχῆμα 2. Μακρόχρονη πορεία τοῦ συντελεστῆ θνησιμότητας.

III. Reduction of the number of children per family

There is a declining course. Greeks have now less children than their parents, at a percentage of 40%.

IV. Age and parity specific fertility rate

Table 4 shows that today, after the birth of the 2nd child, the parity specific fertility rate falls sharply.

Recapitulating the above conclusions on fertility, we assume that:

1. The number of births declines steadily.
2. The number of children per family is an average of 2,2-2,3.
3. These children are born to young mothers, below 30 years of age.

TABLE 4.

Parity specific fertility rate during several time periods.

Parity	Time period		
	1935-38	1967-69	1974-75
1	26,3	29,1	27,9
2	22,5	27,3	23,6
3	19,2	9,4	8,3
4	16,0	3,0	2,7
5	11,7	1,2	0,8
6	7,3	0,5	0,4
7+	8,4	0,7	0,5

4. Women in Greece have restricted their reproductive time at the age below 30.

Influence of mortality

The improvement of the cultural level and the progress of the medical sciences contributed to the decline of mortality in all countries. Mortality in developed countries reached 7-8% and an upward trend is observed, which is due to the aging of the population and the reduction of births (fig. 3).

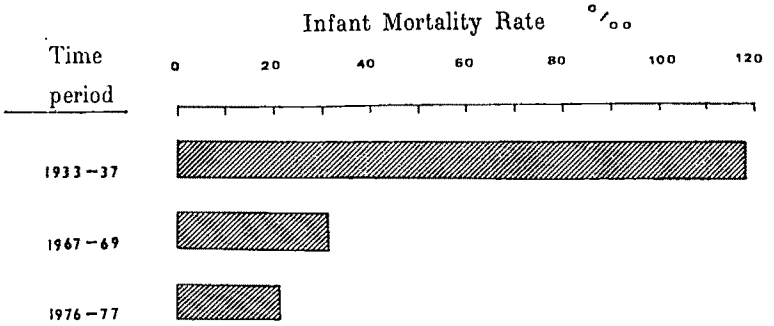


Fig. 3. Reduction of the Infant Mortality Rate in Greece.

Σχῆμα 3. Ἐλάττωση τοῦ συντελεστῆ τῆς βρεφικῆς θνησιμότητας στὴν Ἑλλάδα.

Mortality rates in Greece have been declining since many years in spite of the fluctuation around 1950-1975, where an anodic evolution was reported. The increase of the mortality rate is due to the decrease of births and the increase of the expectation of life.

Infant mortality rate for Greece is now 20 deaths per 1,000 live births, compared to 120-150% for the period 1930-1940 (Table 5, fig. 4).

TABLE 5.

Infant Mortality Rate during the time periods 1933-37, 1967-69 and 1976-77.

	1933-37	1967-69	1976-77
Infant Mortality Rate	117‰	31‰	21,4‰

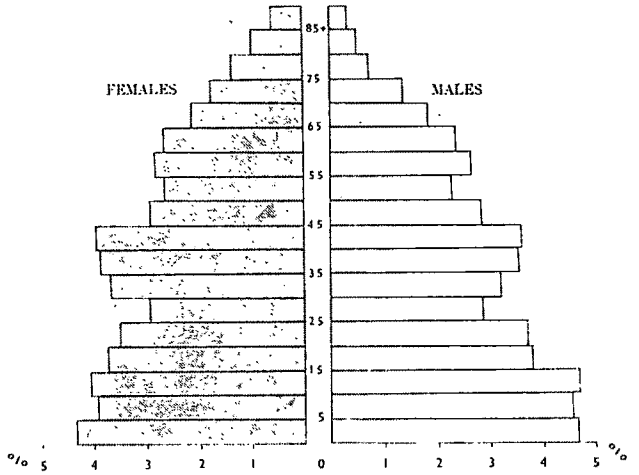


Fig. 4. Population pyramid of Greece at the census of 1971.
Σχῆμα 4. Πληθυσμιακὴ πυραμίδα τῆς γενικῆς ἀπογραφῆς τοῦ 1971.

Increase of the expectation of life

Expectation of life in Greece has been remarkably increased. Greeks live today twice as long as their ancestors. The expectation of life is today 70 years for the males and 73 years for the females (Table 6). This is an achievement of the socioeconomic development, the progress made in prevention and medicine and the decline of the infant mortality.

Changes in the composition of the population - Demographic maturity

The population pyramids of Greece according to the census of 1971 and to the pyramids of 1977 (estimated), show strong characteristics of a mature population (figs 5 and 6). The population shows an intense

demographic maturity with signs of ageing. The pyramids are bell-shaped. Two demographic scars are evident and correspond to the years 1912-1922 and 1940-1945.

RABLE 6.

Expectation of life in Greece 1928-1970.

Year	Expectation of life	
	Males	Females
1928	44,95	47,46
1940	52,94	55,80
1950	63,44	66,65
1960	67,30	70,42
1970	70,13	73,64

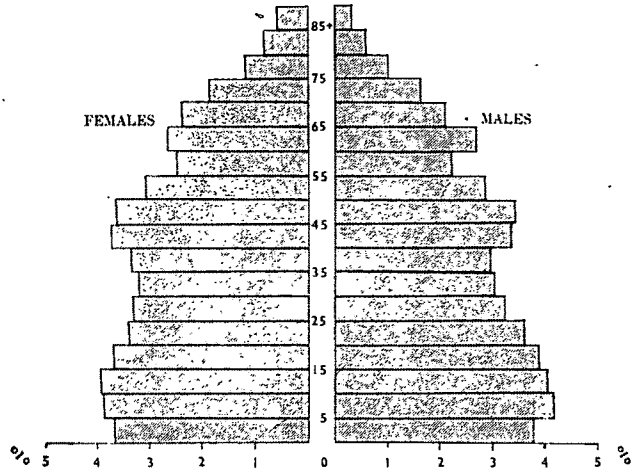


Fig. 5. Population pyramid for 1977 (estimated).

Σχῆμα 5. Πυραμίδα τοῦ κατ' ἐκτίμηση μέσου πληθυσμοῦ τῆς Ἑλλάδας τὸ 1977.

By studying the evolution of the percentages of 3 age-groups (0-14, 15-64 and 65+) (Table 7) we reached the following conclusions: The age group 0-14 decreases over the years; today it represents 23% of the population. On the contrary, the age-group 65+ increases steadily, covering today 13% of the population. The age group 15-64 remains constant. The quadruplication of the age group 65+ from 1870 up to now, clearly indicates the demographic maturation of the greek population and also indicates the problems which will arise from this situation.

The economical and sociomedical consequences which result from the aging of the greek population are confronted by the economically active part of the population which represents 64% of it.

TABLE 7.

Percentages of the 3 age-groups during 1870-1977.

Year	Age Group		
	0-14	15-64	65a
1870	33	59	3
1879	39	57	4
1907	38	58	4
1920	34	60	6
1928	32	62	6
1951	29	64	7
1961	27	65	8
1971	25	64	11
1977	23	64	13

CONCLUSION

1. Fertility in Greece is today half of what it was 40 years ago and fluctuates around 14-15 births per 1,000. Compared to the crude fertility rate of other European countries it is regarded as satisfactory. The number of children per 1,000 childbearing women was 2,200-2,300 compared to 3,600 fourty years ago. A reduction of the number of children per family is also observed (2 or at the most 3).

2. The crude death rate fluctuates around 9 deaths per 1,000 of the population and is considered as satisfactory, being lower than in most European countries. A slight anodic trend of this rate is observed and is due to the demographic maturity of the greek population. Infant mortality rate is 20%, whereas during 1930-1940 was 120-150%.

3. The expectation of life is 70 years for males and 73 years for females.

4. Greek population shows a strong demographic maturity and moves towards aging. The population pyramids of the 1971 census and of 1977 (estimated) show also intense signs of a demographically mature population. A continuous decrease of the age group 0-14 is observed and an increase of the age group 65+ is obvious. Economical and sociomedical consequences of the above situation will be faced by the active part of the population (15-64).

REFERENCES

Alivizatos, G. P. (1955): Hygiene (in greek). 2nd Edition, Vol. I, Athens.

Bogue, J. D. (1969): Principles of Demography. J. Wiley and Sons, New York.

De Castro (1952): Geography of Hunger (mentioned in G. Logaras (1954) Iatrikai Athinai).

Dorn, H. G. (1968): World population growth: An International dilema in Bresler, J. B. (1968): Environments of Man. Addison-Wesley Publications, Massachussets.

Edipides, Th. (1968): Methods of laboratory research in Hygiene (in greek). Parisianos, Athens.

F.A.O. (1975): Population, food supply and agriculture development, Rome.

Granitsas, A. N. (1970): General Biology (in greek), Thessaloniki.

Katsougiannopoulos, B. (1970): A Fertility in Greece during the years 1967-1968. Thesis, Thessaloniki.

Katsougiannopoulos, B. and *Edipides, Th.* (1973): Recent demographic trends in Greece, 1951-1971. Annual of the Faculty of Medicine, Aristotelian University of Thessaloniki, Vol. I, No II.

Valaoras, B. (1943): Biometry and Statistics. N. Vafiathaki, Athens (in greek).

Valaoras, B. (1967): Man's Hygiene (in greek), G. Parisianos, Athens.

Vasiliadis, P. (1971): Lectures on Hygiene and Epidemiology (in greek), G. Parisianos, Athens.

United Nations Demographic Yearbook, 1965-1974, New York.

Zopf (1972): Demography.

National Statistical Office of Greece (Publications):

Statistical Yearbook 1956-1978, Athens.

Mouvement naturel de la population de la Grêce, 1956-1975, Athènes.

Life tables for Greece, Athens, 1964.

Demographic trends 1960-1985, Athens, 1966.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 342-349, 1982

Ἀπὸ τὸ Ἐργαστήριο Ὑγιεινῆς Ἰατρικῆς Σχολῆς
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς † Θ. Ἐδιπίδης

ΣΥΜΒΟΛΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΩΡΙΜΑΝΣΕΩΣ ΤΟΥ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

Ὑπὸ
ΚΑΛΛΙΟΠΗΣ ΧΡΑΠΑΛΟΥ - ΡΟΒΙΘΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μὲ βάση τὰ στοιχεῖα τῆς συνθέσεως κατὰ φύλο καὶ ἡλικία τοῦ ἑλληνικοῦ λαοῦ τὰ τελευταῖα χρόνια, (Ἐθνικὴ Στατιστικὴ Ὑπηρεσία τῆς Ἑλλάδος), ὁ ἑλληνικὸς λαὸς ἀνήκει στὸν τύπο τοῦ δημογραφικὰ ὥριμου καὶ γηράσκοντος πληθυσμοῦ. Τοῦτο ὀφείλεται στὴ μείωση τῶν γεννήσεων καὶ τὴν αὔξηση τοῦ προσδοκίμου τῆς ἐπιβιώσεως.

Ὁ πληθυσμὸς τῆς Ἑλλάδας κατὰ τὴν ἀπογραφὴ τοῦ 1981 ἀνέρχεται σὲ 9.707.000.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ὁ πληθυσμὸς τῆς γῆς ἔχει ἤδη φτάσει τὰ 4 δισ. ἄτομα καὶ ἀναμένεται νὰ ἀνέλθει ἢ καὶ νὰ ξεπεράσει τὰ 6 δισ. στὸ τέλος τοῦ αἰώνα αὐτοῦ. Οἱ δημογράφοι μιλοῦν γιὰ πληθυσμιακὴ ἔκρηξη. Τὴν παλαιολιθικὴ ἐποχὴ ὁ πληθυσμὸς τῆς γῆς δὲν ξεπερνοῦσε τὰ 2 ἑκατ.

Μὲ τὴν ἀνακάλυψη τῆς Γεωργίας καὶ Κτηνοτροφίας ὁ γήινος πληθυσμὸς αὐξάνεται σχετικὰ γρήγορα ὥστε, τὴν ἐποχὴ τῆς γεννήσεως τοῦ Χριστοῦ νὰ εἶναι 250 περίπου ἑκατ. καὶ 500 ἑκατ. γύρω στὰ μέσα τοῦ 17ου αἰώνα (Βαλαώρας, 1967, Bogue, 1969).

Κατὰ τὰ ἐπίσημα στοιχεῖα τοῦ Γραφείου Στατιστικῆς τῶν Ἡνωμένων Ἐθνῶν, ὁ πληθυσμὸς τῆς γῆς αὐξάνεται κατὰ 180.000 ἄτομα περίπου καθημερινά, 7.500 ἄτομα ἀνὰ ὥρα καὶ 125 ἄτομα ἀνὰ πρῶτο λεπτό. Ἡ ἐτήσια αὔξηση πλησιάζει τὰ 64-65 ἑκατ. ἄτομα. Τὰ τελευταῖα 40-50 χρόνια παρουσιάστηκε τρομακτικὴ αὔξηση τοῦ πληθυσμοῦ στὶς ὑπανάπτυκτες περιοχές.

Ὁ μέσος ἐτήσιος ρυθμὸς καθαρῆς αὐξήσεως τῶν ὑπανάπτυκτων εἶναι ὑπερδιπλάσιος ἐκείνου τῶν ἀναπτυγμένων (Bogue, 1969, U. N. Demographic Yearbook, 1974, F.A.O., 1975).

Τὰ κατώτερα ὅρια τῆς θνησιμότητας ἔχουν ἤδη ἐπιτευχθεῖ σὲ ἀρκετὲς χῶρες. Μείωση τῆς θνησιμότητας, κάτω ἀπὸ τὸ ὅριο τῶν 6-7 περίπου θανάτων σὲ 1.000 κατοίκους εἶναι ἀνέφικτη γιὰ λόγους καθαρὰ βιολογικούς (Βαλαώρας, 1943, Ἀλιβιζᾶτος, 1955, Βαλαώρας, 1967, Γρανίτσας, 1970, Ἐδιππίδης, 1968, Κατσουγιαννόπουλος, 1970, Βασιλειάδης, 1971).

Θεωρητικά, τὰ ἀνώτερα ὅρια γεννητικότητας εἶναι 40-50 περίπου γεννήσεις σὲ 1.000 κατοίκους. Τὸ δυσάρεστο σημεῖο τῆς αὐξήσεως τοῦ πληθυσμοῦ τῆς γῆς εἶναι ἡ ἀλόγιστη διόγκωση τῶν πληθυσμῶν τῶν ὑπανάπτυκτων χωρῶν.

Τὰ πιθανὰ αἴτια τὰ ὁποῖα ὁδηγοῦν τοὺς ἀνθρώπους τῶν περιοχῶν αὐτῶν στὴν ὑπέρμετρη τεκνοποιία εἶναι ὁ τεχνολογικὸς πολιτισμός. Οἱ πρόοδοι τῆς Ἰατρικῆς εἶχαν ὡς ἀποτέλεσμα τὴ δυνατότητα ἐλέγχου τοῦ πρόωρου θανάτου καὶ τὴν ἐπιμήκυνση τοῦ προσδοκίμου τῆς ἐπιβιώσεως τοῦ ἀνθρώπου.

Ἀκόμα, εἶναι χαρακτηριστικὴ ἡ ἀρνητικὴ συσχέτιση τοῦ κατὰ κεφαλὴ ἐτήσιου ἐθνικοῦ εἰσοδήματος καὶ τοῦ ἀριθμοῦ τῶν γεννήσεων στὶς ὑπανάπτυκτες χῶρες (Ἐδιππίδης, 1968).

Ταυτόχρονα τὸ παγκόσμιο δημογραφικὸ πρόβλημα εἶναι καὶ ἐπισιτιστικό. Τὸ ἥμισυ τῆς ἀνθρωπότητας ὑποσιτίζεται καὶ ἕνα τμῆμα της κυριολεκτικὰ πεινᾶ. Τὸ μεγαλύτερο μέρος τοῦ πληθυσμοῦ τῆς γῆς μελλοντικὰ θὰ ὑποσιτίζεται καὶ ἕνα τεράστιο μέρος του θὰ λιμοκτονεῖ (De Castro, 1952, F.A.O., 1975).

Στὴν Ἑλλάδα τὸ δημογραφικὸ πρόβλημα ἔχει τὰ ἑξῆς χαρακτηριστικά: Ἡ κατὰ τετραγωνικὸ χιλιόμετρο πληθυσμιακὴ πυκνότητα τῆς Ἑλλάδας ἀνερχόταν σὲ 66 κατοίκους (ἀπογραφὴ 1971). Παρατηρεῖται μία βραδύτητα στὴν αὔξηση τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ. Τὴν τελευταία δεκαετία, ἡ αὔξηση τοῦ πληθυσμοῦ στὴ χώρα μας ἀνῆλθε σὲ 380.088 ἢ 4,55% ἐπὶ πληθυσμοῦ τῆς χρονιᾶς 1961. Ἡ μέση ἐτήσια αὔξηση κυμάνθηκε σὲ ποσοστὸ 0,45%, γεγονὸς ποὺ γεννᾶ ἀνησυχίες. Ἡ γεννητικότητα κυμαίνεται σὲ 15-16 γεννήσεις ἐπὶ 1.000 κατοίκων μὲ τάσεις καθόδου, ἡ δὲ γενικὴ θνησιμότητα σὲ 8-9 θανάτους περίπου ἀνὰ 1.000 κατοίκους· ἔτσι, ἡ ὑπεροχὴ τῶν γεννήσεων, ποὺ φτάνει περίπου 7-8%, ὁδηγεῖ τὸν πληθυσμὸ τῆς χώρας σὲ διπλασιασμὸ μέσα σὲ 80-90 χρόνια. Ἡ μετανάστευση αὐξάνει τὸ χρόνο διπλασιασμοῦ τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ σὲ 100-110 χρόνια (Κατσουγιαννόπουλος καὶ Ἐδιππίδης, 1973).

Τὸ δημογραφικὸ πρόβλημα τῆς Ἑλλάδας ὀφείλεται στὴν ἀλόγιστη, ἀνώριμη καὶ ἐθνικὰ πολὺ ἐπικίνδυνη μετακίνηση τοῦ ἀγροτικοῦ καὶ νησιωτικοῦ πληθυσμοῦ στὰ μεγάλα ἀστικὰ κέντρα καὶ ἰδιαίτερα στὴν Ἀθήνα 30%, Θεσ-

σαλονίκη 7-8% καὶ 38% καὶ στοὺς δύο αὐτοὺς πόλους ἕλξεως τῶν κατοίκων. Ἡ ὕπαιθρος καὶ τὰ νησιὰ ἐρημώνουν μὲ ἀνυπολόγιστη ἐθνικὴ ζημία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τὰ στοιχεῖα τῆς ἐργασίας ἔχουν ληφθεῖ ἀπὸ τὶς ἐπίσημες ἐκδόσεις τῆς Ἐθνικῆς Στατιστικῆς Ὑπηρεσίας τῆς Ἑλλάδας (καθὼς καὶ τῆς ὑπόλοιπης βιβλιογραφίας), Ε.Σ.Υ.Ε., 1976-78 καὶ παρουσιάζονται στοὺς Πίνακες καὶ τὰ σχήματα τοῦ κειμένου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τὰ ἀποτελέσματα τῆς ἔρευνας ἔχουν ὡς ἑξῆς:

α. Ἡ ἐπίδραση τῆς γεννητικότητας

Ι. Ἡ ἐξέλιξη τοῦ ἀδροῦ συντελεστῆ γεννητικότητας

Σὲ μακρόχρονη θεώρηση, ἡ γεννητικότητα ἐμφανίζει καθοδικὴ πορεία τόσο στὶς ἀναπτυγμένες χῶρες ὅσο καὶ στὴν Ἑλλάδα (Πίνακας Ι) (Bogue, 1969, Zopf, 1972, Dorn, 1968, F.A.O., 1975). Ἡ γεννητικότητα στὴν Ἑλλάδα εἶναι χαμηλότερη ἀπὸ ἐκείνη τῶν ὑπανάπτυκτων κρατῶν, ἀλλὰ εἶναι ἴση ἢ μεγαλύτερη ἀπὸ τὴ γεννητικότητα στὰ εὐρωπαϊκὰ κράτη. Ἡ πτώση τῆς γεννητικότητας συνέβαλε στὴν οἰκονομικὴ πρόοδο τῆς Ἑλλάδας τὰ τελευταῖα χρόνια καὶ δημιούργησε τὸν βασικότερο παράγοντα τῆς δημογραφικῆς στασιμότητας τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ. Σ' ὅ,τι ἀφορᾶ τὸ πρόσφατο ἑλληνικὸ παρελθόν, ἡ γεννητικότητα ἀντιπροσωπεύει τὸ ἥμισυ τῆς γεννητικότητας πρὶν ἀπὸ 40 χρόνια.

ΙΙ. Ἡ ἐξέλιξη τῆς εἰδικῆς γεννητικότητας

Πρὶν ἀπὸ τὸ Β' Παγκόσμιο πόλεμο στὴ χώρα μας γεννιόταν 94 παιδιὰ ἀνὰ 1.000 γυναικῶν τῶν ἀναπαραγωγικῶν ἡλικιῶν κατὰ μέσο ἐτήσιο ὅρο τῶν χρόνων 1933-37· δηλαδή, σ' ὅ,τι ἀφορᾶ τὴν προπολεμικὴ περίοδο, παρουσίασε πτώση κατὰ 50% καὶ πτώση 10% μέσα σὲ 20 χρόνια (Πίνακας 2).

Σ' ὅ,τι ἀφορᾶ τὸν εἰδικὸ κατὰ ἡλικία τῆς μητέρας συντελεστὴ γεννητικότητας, οἱ μεταβολές του φαίνονται στὸν πίνακα 3.

ΙΙΙ. Ἡ μείωση τοῦ ἀριθμοῦ τῶν παιδιῶν

Παρουσιάζει πτωτικὴ πορεία καὶ εἶναι ἴση μὲ 67,9% ἔναντι τῆς περιόδου 1933-37. Οἱ Ἕλληνες ἀποκτοῦν κατὰ 40% περίπου λιγότερα παιδιὰ σήμερα ἀπ' ὅ,τι οἱ γονεῖς τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Ἡ γεννητικότητα στὴν Ἑλλάδα ἀπὸ τὸ ἔτος 1860-1975 (ΕΣΥΕ, Φυσικὴ Κίνηση Πληθυσμοῦ τῆς Ἑλλάδας, 1975).

Χρόνος	Γεννήσεις %	Χρόνος	Γεννήσεις %	Χρόνος	Γεννήσεις %
1860	28,4	1921	21,2	1952	19,3
1861	29,5	1922	21,5	1953	18,4
1864	28,2	1923	19,0	1954	19,2
1865	29,4	1924	19,5	1955	19,4
1866	27,8	1925	26,3	1956	19,7
1867	30,1	1926	30,0	1957	19,3
1868	28,6	1927	28,8	1958	19,0
1869	28,8	1928	30,5	1959	19,4
1870	28,1	1929	28,9	1960	18,9
1871	28,4	1930	31,3	1961	17,9
1872	28,6	1931	30,8	1962	18,0
1873	27,6	1932	28,4	1963	17,5
1874	29,2	1933	28,6	1964	18,0
1875	28,2	1934	31,1	1965	17,7
1876	29,6	1935	28,2	1966	17,9
1977	28,5	1936	27,9	1967	18,7
1878	27,2	1937	26,2	1968	18,2
1879	24,8	1938	25,9	1969	17,4
1880	24,4	1939	24,8	1970	16,5
1881	24,5	1940	24,5	1971	16,0
1882	25,2	1949	18,6	1972	15,9
1883	25,0	1950	20,0	1973	15,4
1884	28,6	1951	20,3	1974	16,0
				1975	15,7

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Συντελεστὴς εἰδικῆς γεννητικότητας σὲ τέσσερις διαφορετικὲς χρονικὲς περιόδους.

Χρονικὴ περίοδος	1933-37	1956-58	1967-69	1974-75
Συντελεστὴς Γεννητικότητας	94,2	61,6	60,8	55,4

IV. Εἰδικὸς συντελεστὴς γεννητικότητας σειρᾶς ἀποκτήσεως παιδιῶν κατὰ σειρὰ τόκου ἐπὶ 1.000 γυναικῶν τῶν ἀναπαραγωγικῶν ἡλικιῶν. (Πίνακας 4).

Μὲ τὴ γέννηση τοῦ δεύτερου παιδιοῦ ὁ παραπάνω συντελεστὴς πέφτει

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

Εἰδικὸς κατὰ ἡλικία τῆς μητέρας συντελεστὴς γεννητικότητας στὴν Ἑλλάδα κατὰ τὶς περιόδους 1933-37, 1956-58, 1967-69 καὶ 1974-75.

Ὁμάδα ἡλικίας	Χρονικὴ περίοδος			
	1933-38	1956-58	1967-69	1974-75
-20	18,2	14,7	32,9	50,0
20-40	129,4	99,4	132,3	154,0
25-29	205,5	154,2	157,3	139,0
30-34	178,5	110,2	97,8	80,6
35-39	141,1	55,7	44,2	35,5
40-44	51,6	17,2	9,9	8,7
45	12,6	3,2	1,1	1,0

ἀπότομα. Τὰ συμπεράσματα ποὺ βγαίνουν ἀπὸ τὴ συνολικὴ μελέτη τῆς γεννητικότητας στὴν Ἑλλάδα εἶναι τὰ ἑξῆς:

1. Ὁ ἀριθμὸς τῶν γεννήσεων στὸ σύνολό του μειώνεται σταθερά.
2. Ὁ ἀριθμὸς τῶν παιδιῶν ἀνὰ οἰκογένεια εἶναι 2,2-2,3.
3. Τὰ 2,2-2,3 παιδιὰ γεννιοῦνται ὅταν οἱ μητέρες βρίσκονται ἀκόμη σὲ νεαρὴ ἡλικία, δηλ. κάτω τῶν 30 χρόνων.
4. Οἱ γυναῖκες στὴν Ἑλλάδα ἔχουν περιορίσει τὴν ἀναπαραγωγική τους περίοδο. Τεκνοποιοῦν σὲ ἡλικία κάτω τῶν 30.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

Εἰδικὸς συντελεστὴς γεννητικότητας κατὰ σειρὰ τόκου σὲ διαφορετικὲς χρονικὲς περιόδους.

	Χρονικὴ περίοδος		
	1935-38	1967-69	1974-75
1	26,3	29,1	27,9
2	22,5	27,3	23,6
3	19,2	9,4	8,3
4	16,0	3,0	2,7
5	11,7	1,2	0,8
6	7,3	0,5	0,4
7	8,4	0,7	0,5

β) Ἐπίδραση τῆς θνησιμότητας

Ἡ ἄνοδος τοῦ πολιτιστικοῦ ἐπιπέδου τῶν λαῶν καὶ ἡ πρόοδος τῆς Ἰατρικῆς συνέβαλαν στὴν καθοδικὴ πορεία τῆς θνησιμότητας σὲ ὅλες τὶς χῶρες τῆς γῆς. Ἡ θνησιμότητα στὶς ἀναπτυγμένες χῶρες ἔχει ἀγγίξει τὸ κατώτατο

βιολογικὸ ἐπίπεδο 7-8%, καὶ ἤδη παρατηρεῖται τάση αὐξήσεως τῆς θνησιμότητας πού ὀφείλεται στὸν κυρίως γεροντισμὸ τοῦ πληθυσμοῦ καὶ στὴ μείωση τῶν γεννήσεων (Σχῆμα 2). Ἡ θνησιμότητα στὴν Ἑλλάδα παρουσίασε μακροχρόνια καθοδικὴ πορεία, παρὰ τὶς διακυμάνσεις τῆς περιόδου 1950-1975, κατὰ τὴν ὁποία παρατηρήθηκε μιὰ ἐπίπεδη ὡς ἀνοδικὴ ἐξέλιξη τῆς θνησιμότητας.

Ἡ αὔξηση τῆς θνησιμότητας ὀφείλεται στὴ μείωση τῶν γεννήσεων καὶ τὴν αὔξηση τοῦ προσδοκίμου τῆς ἐπιβιώσεως. Ἡ βρεφικὴ θνησιμότητα στὴν Ἑλλάδα ἀνέρχεται σήμερα σὲ 20 βρεφικοὺς θανάτους ἐπὶ 1.000 γεννήσεων, ἔναντι τοῦ ποσοστοῦ 120-150% τῆς περιόδου 1930-1940 (Πίνακας 5, Σχ. 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.

Συντελεστὴς βρεφικῆς θνησιμότητας στὶς περιόδους 1933-37, 1967-69 καὶ 1976-77.

	1933-37	1967-69	1976-77
Συντελεστὴς βρεφικῆς θνησιμότητας	117%	31%	21,4%

γ) Ἡ αὔξηση τοῦ προσδοκίμου τῆς ἐπιβιώσεως στὴν Ἑλλάδα

Τὸ προσδόκιμο τῆς ἐπιβιώσεως ἔχει αὐξηθεῖ ἐντυπωσιακὰ στὴν Ἑλλάδα. Σήμερα, ὁ μέσος ὅρος ζωῆς τῶν Ἑλλήνων εἶναι ἀκριβῶς διπλάσιος ἀπὸ τὸ μέσο ὅρο πρὶν 100 χρόνια. Ὁ μέσος ὅρος ζωῆς τῶν Ἑλλήνων εἶναι 70 χρόνια γιὰ τοὺς ἄντρες καὶ 73 χρόνια γιὰ τὶς γυναῖκες (Πίνακας 6). Αὐτὸ εἶναι συνέπεια τῆς ἀνόδου τοῦ βιοτικοῦ ἐπιπέδου τῆς χώρας, τῆς προόδου τῆς προλήψεως καὶ τῆς Ἰατρικῆς, καὶ τῆς μειώσεως τῆς βρεφικῆς θνησιμότητας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.

Ἐξέλιξη τοῦ προσδοκίμου τῆς ἐπιβιώσεως. Ἑλλάδα, 1928-70.

Χρόνος	Προσδόκιμο ἐπιβιώσεως	
	Ἄρρενες	Θήλεις
1928	44,95	47,46
1940	52,94	55,80
1950	63,44	66,56
1960	67,30	70,42
1970	70,13	73,64

δ) Ἡ ἀλλαγὴ στὴ σύνθεση τοῦ πληθυσμοῦ - Δημογραφικὴ ὡριμότητα

Ἡ ἔρευνα τῆς ἐξελίξεως τοῦ ὄγκου τοῦ πληθυσμοῦ ποὺ συνοδεύεται ἀπὸ τὴν ἔρευνα τῆς συνθέσεως κατὰ φύλο καὶ τῆς κατανομῆς κατὰ ἡλικία, δίνει ἀνάγλυφη τὴν εἰκόνα ὅλων τῶν μεταπτώσεων τοῦ πληθυσμοῦ. Οἱ πυραμίδες τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ ἀνήκουν στὸ στάσιμο τύπο. Ὁ ἑλληνικὸς λαὸς παρουσιάζει ἔντονη δημογραφικὴ ὡριμότητα καὶ προχωρεῖ πρὸς τὸ γεροντισμό. Οἱ πυραμίδες τῆς γενικῆς ἀπογραφῆς τοῦ ἔτους 1971 καὶ τοῦ ὑπολογιζομένου μέσου πληθυσμοῦ τοῦ ἔτους 1977, ἐμφανίζουν ἔντονα τὰ χαρακτηριστικὰ ἑνὸς ὥριμου δημογραφικὰ πληθυσμοῦ. (Σχήματα 4 καὶ 5). Ἡ βάση τῶν πυραμίδων αὐτῶν εἶναι στενὴ καὶ ἡ κορυφὴ ἔχει ἀποστρογγυλωθεῖ, ἔτσι ὥστε οἱ πυραμίδες νὰ ἐμφανίζονται κωδωνοειδεῖς. Στὰ πλευρὰ τῶν πυραμίδων παρατηροῦνται τὰ δημογραφικὰ κολοβώματα τῶν ἀτροφικῶν γενιῶν τῶν χρόνων 1912-1922 καὶ 1940-1945.

Ἀπὸ τὴ μελέτη τῆς μακροχρόνιας ἐξελίξεως τῆς ἑκατοστιαίας ἀναλογίας τῶν τριῶν ἡλικιῶν, τοῦ παιδικοῦ πληθυσμοῦ (0-14), τῶν ὡρίμων ἀτόμων (15-64) καὶ τῶν ἀτόμων τῆς λεγόμενης τρίτης ἡλικίας (65 χρόνων καὶ πάνω), παρατηρεῖται: προοδευτικὴ ἐλάττωση τοῦ νεαροῦ πληθυσμοῦ τῆς ὁμάδας ἡλικιῶν 0-14 χρόνων, ὁ ὁποῖος σήμερα εἶναι 23% τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ. Ἀντίθετα, αὐξάνεται ἡ ὁμάδα τῶν ἡλικιῶν 65 χρόνων καὶ πάνω, ἡ ὁποία κατέχει ποσοστὸ 13% τοῦ συνολικοῦ πληθυσμοῦ. Ὁ Πίνακας 7 δείχνει ὅτι ὁ παιδικὸς πληθυσμὸς ἀπὸ τὸ 38% ποὺ ἦταν πρὶν ἀπὸ 100 χρόνια ἔχει περιοριστεῖ σήμερα (1977) στὸ 23%. Ὁ ὥριμος πληθυσμὸς ἀναλογικά, ἐνῶ παραμένει σταθερὸς τὰ τελευταῖα 25-30 χρόνια, ἔχει αὐξηθεῖ σὲ σύγκριση μὲ ἐκεῖνον τοῦ παρελθόντος. Ἀντίθετα, ὁ πληθυσμὸς τῆς τρίτης ἡλικίας (65

ΠΙΝΑΚΑΣ 7.

Μακροχρόνια ἐξέλιξη τῆς ἑκατοστιαίας συνθέσεως τοῦ Ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ σὲ μεγάλες ὁμάδες 0-14 χρόνων, 15-64 καὶ πάνω ἀπὸ 65 χρόνων.

Χρόνος	Ὁμάδα ἡλικίας		
	0-14	15-64	65a
1870	33	59	3
1879	39	57	4
1907	38	58	4
1920	34	60	6
1928	32	62	6
1951	29	64	7
1961	27	65	8
1971	25	64	11
1977	23	64	13

καὶ πάνω) αὐξάνεται μόνιμα, ἔτσι ὥστε ἔφτασε τὸ 1977 νὰ ἀποτελεῖ τὸ 13% τοῦ συνόλου. Ὁ τετραπλασιασμὸς αὐτὸς δείχνει καθαρὰ τὴ δημογραφικὴ ὡριμότητα τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ καὶ τὰ προβλήματα τὰ ὁποῖα πρόκειται νὰ προκύψουν ἀπὸ τὸ γεγονὸς αὐτό.

Οἱ οἰκονομικὲς καὶ ἰατροκοινωνικὲς ἐπιπτώσεις ἀπὸ τὴ γήρανση τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ ἀντιμετωπίζονται ἀπὸ τὸν οἰκονομικὰ ἐνεργὸ πληθυσμό, ὁ ὁποῖος ἀντιστοιχεῖ στὸ 64% τοῦ συνόλου. Οἱ ἐπιπτώσεις αὐτὲς θὰ γίνουν ἀκόμη πιὸ προβληματικὲς στὸ μέλλον.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

1. Ἡ γεννητικότητα στὴν Ἑλλάδα σὲ σχέση μὲ τὸ πρόσφατο παρελθὸν ἀντιπροσωπεύει τὸ ἥμισυ τῆς 40ετίας.

Σήμερα, κυμαίνεται γύρω στὶς 14-15 γεννήσεις ἀνὰ 1.000 κατοίκους. Ὁ συντελεστὴς αὐτὸς κρίνεται ἱκανοποιητικὸς ἂν συγκριθεῖ μὲ τοὺς ἀδροὺς συντελεστὲς γεννητικότητας τῶν ὑπόλοιπων εὐρωπαϊκῶν κρατῶν.

Τὸ συνολικὸ ποσοστὸ ἀναπαραγωγῆς ἀνέρχεται σὲ 2.200-2.300 ἔναντι τῶν 3.600 πρὸ 40ετίας.

Ὁ ἀριθμὸς τῶν παιδιῶν κατὰ οἰκογένεια μειώθηκε σὲ 2 ἢ τὸ πολὺ 3 παιδιά.

2. Ὁ ἀδρὸς συντελεστὴς θνησιμότητας κυμαίνεται γύρω στοὺς 9 θανάτους ἐπὶ 1.000 κατοίκων καὶ κρίνεται ἱκανοποιητικός· εἶναι χαμηλότερος ἀπὸ τοὺς συντελεστὲς τῶν περισσότερων εὐρωπαϊκῶν χωρῶν.

Παρουσιάζεται ἐλαφρὰ τάση αὐξήσεως τοῦ ἀκατέργαστου συντελεστοῦ θνησιμότητας ποὺ ὀφείλεται στὴ δημογραφικὴ ὡριμότητα τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ.

Ἡ βρεφικὴ θνησιμότητα ἀνέρχεται σήμερα σὲ 20 βρεφικοὺς θανάτους ἀνὰ 1.000 γεννήσεις, ἔναντι τῶν 120-150 τῆς περιόδου 1930-1940.

3. Τὸ προσδόκιμο τῆς ἐπιβιώσεως εἶναι 70 χρόνια γιὰ τοὺς ἄντρες καὶ 73 γιὰ τὶς γυναῖκες.

4. Ὁ ἑλληνικὸς λαὸς παρουσιάζει ἔντονη δημογραφικὴ ὡριμότητα καὶ προχωρεῖ πρὸς τὸ γεροντισμό.

Οἱ πυραμίδες τῆς γενικῆς ἀπογραφῆς τοῦ 1971 καὶ τοῦ ὑπολογιζόμενου μέσου πληθυσμοῦ τοῦ 1977, ἐμφανίζουν ἔντονα τὰ χαρακτηριστικὰ ἑνὸς ὥριμου δημογραφικοῦ πληθυσμοῦ.

Ἐμφανίζεται προοδευτικὴ μείωση τοῦ νεαροῦ πληθυσμοῦ τῶν ὁμάδων ἡλικίας 0-14 ὁ ὁποῖος σήμερα στὴν Ἑλλάδα ἀντιπροσωπεύει τὸ 23% τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ. Ἀντίθετα, αὐξάνει τὸ ποσοστὸ τῶν ἡλικιῶν 65 χρόνων καὶ πάνω, οἱ ὁποῖες ἀποτελοῦν τὸ 13% τοῦ συνολικοῦ πληθυσμοῦ.

Οἱ ἐπιπτώσεις —οἰκονομικὲς καὶ ἰατροκοινωνικὲς— ἀντιμετωπίζονται ἀπὸ τὸ 64% τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ.

Οἱ ἐπιπτώσεις θὰ αὐξηθοῦν στὸ μέλλον.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 350-354, 1982

From the 1st Pediatric Clinic
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor Ch. Cassimos

APPLICATION OF THE GRIFFITHS TEST No 1 ON GREEK INFANTS

by
NIKOLETTA ANGELOPOULOU-SAKANTAMI

ABSTRACT

The possibility of usage of Griffiths test No. 1 was tested on greek infants. It was applied to two hundred cases, one hundred normal ones and one hundred abnormal.

Thirty seven abnormal infants were tested for a second time; nine of them were of normal intelligence as they were found on the first testing; seventeen showed a satisfactory improvement and eleven showed an immobility or a decrease of their development.

INTRODUCTION

Mental retardation or mental deficiency shows an increase among children during the last years as a sequence of the improvement of the life conditions, especially in childhood, so that more mentally retarded children survive. In most countries the problem is confronted by different ways, both by the State and the International Organizations. Since mental retardation is not the same in all children, but differs widely in degree among the handicapped children, attempts were made to classify these conditions in different types and degrees in order to detect it and apply the most adequate treatment (Anastasi, 1970, Lowrey, 1978, Illingworth, 1977, Sheridan, 1975, Wechsler, 1974).

Among the various psychological tests which are used for this purpose is the Developmental test which has been standardized by Griffiths and was named Griffiths test.

MATERIAL AND METHOD

Two hundred infants were examined from September 1978 to March 1980, one hundred with normal development and one hundred with abnormal (Frankenberg et al., 1971, Illingworth, 1975, 1977, Vaughan, 1979). The chronological age of normal infants (66 males and 34 females) was from five weeks to two years; the chronological age of the others was from eleven weeks to three years, but their mental age did not exceed that of two years of age.

The infants had had to be without fever, pain or any other symptom which would propably burden their ability to pass the test.

The one hundred handicapped infants are registered in the table II according to their diseases.

The Griffiths test No 1 was chosen for the present study, since it can be applied both to healthy and handicapped children, giving the developmental quotient of each scale separately (Griffiths, 1970, 1976, Holt, 1977, Phatourou, 1973).

It was applied first in England in 1960 and divided into two parts; No I for infants 0-2 years old and No II for children 2-8 years old. The test No I consists of five scales, which are: The motor, the personal-social, the hearing-speech, the eye-hand coordination and the performance scale.

RESULTS AND DISCUSSION

The range of developmental quotient of the 100 healthy infants is shown in table I.

TABLE I.

Sex	D.Q.*
Males	90-123
Females	89-120

* D.Q. = Developmental quotient.

On examining these infants it has been necessary to change some items, because of some differences between english and greek conditions of life, so that the test could be applied according to the greek reality.

The one hundred handicapped infants are registered in table II divided into three groups according to their D. Q.

TABLE II.

Diseases	D.Q.≧85	D.Q. 71-84	D.Q.≦70	Total
Mental retardation		6	19	25
Cerebral palsy		9	7	16
Hydrocephalus	2	1		3
Down syndrome		4	6	10
Congenital rubella			2	2
Kernicterus		1	1	2
Infantile spasms	2		4	6
Hypothyreoidism	1		1	2
Dystrophy	8	2		10
Motor retardation	3			3
Big head circumference	1	2		3
Microcephaly		1		1
Marfan syndrome	1			1
Bartter syndrome	1			1
Rubinstein-Taybi Syndrome		1		1
Werding-Hoffman disease		1		1
Cornellia de Lange Syndrome		1		1
Tuberous Sclerosis			1	1
Hyperlipoproteinaemia			1	1
Partial deafness	1	1		2
Perinatal disease	2	1		3
Abnormal features	1			1
Obstetrical paralysis	1			1
Kleft palate	1			1
Obesity	1			1
Stereotype movements of the head	1			1
Total	27	31	42	100

According to their D. Q. and the type of their retardation we directed them to specialists, such as psychologists, physiotherapists, ear-specialists etc. and we discussed their problems with their mothers giving them instructions about their treatment.

So, thirty-seven infants came to be examined for a second time time after 6-10 months, in order to reassess their development. The results are shown in table III.

TABLE III.

Diseases	Normal D.Q.*	Increased D.Q.	Immobile D.Q.	Decreased D.Q.	Total
Mental retardation		3	1	2	6
Celebral palsy		3		1	4
Hydrocephalus	2				2
Down Syndrome		3		3	6
Congenital rubella			1		1
Hypothyreoidism		1			1
Dystrophy	4	1			5
Motor retardation		1			1
Merfan syndrome				1	1
Bartter syndrome		1			1
Perinatal disease	1	1		1	3
Abnormal features	1				1
Obesity	1				1
Obstetrical paralysis		1			1
Partial deafness		3			3
Total	9	18	2	8	37

* Normal D.Q. as on the first testing.

CONCLUSION

1. The Griffiths test No I is convenient and comprehensive both to paediatricians and infants. It is also attractive, because of the strong developmental emphasis and the analysis of the observations as it is divided into five areas.

2. It can be applied to normal children for revealing any minimal disability.

3. Especially it must be applied to handicapped children for revealing the degree and the type of their retardation in order to help and guide them correctly.

4. As it is shown from the reassessment on the infants, some of them showed improvement in their whole development, others only in the locomotor scale and others in their hearing and speech.

REFERENCES

Anastasi, A. (1970): Psychological testing. The McMillan Co. London.

Frankenberg, W. K., Goldstein, A. D. and *Camp, B. W.* (1971): The Revised Denver Developmental screening test. J. Paediatr. 79, 988.

Griffiths, R. (1970): The abilities of young children. London.
Griffiths, R. (1976): The abilities of babies. London.
Illingworth, R. S. (1975): Normal and abnormal. 6th ed. Edinburg, Churchill, Livingstone.
Illingworth, R. S. (1977): Basic developmental screening 0-2 years. Blackwell Scientific Publ. London.
Illingworth, R. S. (1977): The development of the infant and young child. Edinburg, Churchill, Livingstone.
Lowrey, G. H. (1978): Growth and development of children. Yearbook medical publ. Chicago. London.
Holt, K. S. (1977): Developmental paediatrics. Butterworths and Co. Publ. Ltd. London.
Sheridan, M. (1975): Children's developmental progress from birth to five years. The stycar sequences N.F.E.R. Publ. Co. Ltd. London.
Vaughan, C. V. (1979) III: Developmental pediatrics. In Nelson Textbook of pediatrics. W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, p. 10.
Wechsler, D. (1974): Wechsler intelligence Scale for children. Revised. New York. Psychological Corporation.
Phatourou, M. and *Hadjiapostolou, E.* (1973): The differential influence of the institutional environment on the mental and personal-social development of infants. Hellen. iatr. 42, 295.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος 1, σελ. 355-358, 1982

Ἀπὸ τὴν 1η Παιδιατρικὴ Κλινικὴ
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Χρ. Κασσίμος

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ No. 1 ΤΗΣ GRIFFITHS ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΟΠΟΥΛΑ

Ὑπὸ

ΝΙΚΟΛΕΤΤΑΣ ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ-ΣΑΚΑΝΤΑΜΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ἐξετάστηκε ἡ δυνατότητα ἐφαρμογῆς τοῦ Griffiths test No I στὰ Ἑλληνόπουλα· ἐφαρμόσθηκε σὲ 200 παιδιά, 100 φυσιολογικὰ καὶ 100 μὴ φυσιολογικά.

37 μὴ φυσιολογικὰ παιδιὰ ἐξετάσθηκαν γιὰ δεύτερη φορά· 9 ἀπὸ αὐτὰ εἶχαν φυσιολογικὴ νοημοσύνη ὅπως καὶ κατὰ τὴν πρώτη ἐξέταση· 17 ἔδειξαν ἱκανοποιητικὴ βελτίωση καὶ 11 στασιμότητα ἢ καὶ μείωση τῆς ψυχοκινητικῆς τους ἀνάπτυξης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ἡ νοητικὴ ὑστέρηση (mental retardation, mental deficiency), φαίνεται νὰ ἔχει αὐξηθεῖ τὰ τελευταῖα χρόνια στὰ παιδιά, ὡς ἀποτέλεσμα τῆς βελτιώσεως τῶν συνθηκῶν ζωῆς εἰδικὰ κατὰ τὴν παιδικὴ ἡλικία, ἔτσι ὥστε ἐπιζοῦν περισσότερα νοητικὰ ὑστερημένα παιδιά. Στὶς πιὸ πολλὲς χῶρες τὸ πρόβλημα ἀντιμετωπίζεται μὲ διάφορους τρόπους τόσο ἀπὸ τὶς Πολιτεῖες, ὅσο καὶ ἀπὸ τοὺς διεθνεῖς ὀργανισμούς. Ἐπειδὴ ἡ νοητικὴ ὑστέρηση δὲν εἶναι ἴδια σὲ ὅλα τὰ παιδιά, ἀλλὰ διαφέρει πολὺ ὡς πρὸς τὸν βαθμὸ μεταξὺ τῶν καθυστερημένων παιδιῶν, ἔγιναν προσπάθειες νὰ ταξινομηθεῖ σὲ διάφορους τύπους καὶ βαθμοὺς ὥστε νὰ ἀνακαλυφθεῖ καὶ νὰ ἐφαρμοσθεῖ ἡ πιὸ κατάλληλη θεραπεία (Anastasi, 1970, Lowrey, 1978, Illingworth, 1977, Sheridan, 1975, Wechlser, 1974).

Μεταξὺ τῶν διαφόρων ψυχολογικῶν τὲστ ποὺ χρησιμοποιοῦνται γι' αὐτὸ τὸ σκοπὸ εἶναι τὸ ἀναπτυξιακὸ τὲστ ποὺ σταθμίστηκε ἀπὸ τὴν Griffiths καὶ ὀνομάζεται Griffiths test.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Διακόσια παιδιὰ ἐξετάστηκαν ἀπὸ τὸ Σεπτέμβριο 1978 μέχρι τὸ Μάρτιο 1980, ἑκατὸ μὲ φυσιολογικὴ ψυχοκινητικὴ ἀνάπτυξη καὶ ἑκατὸ μὲ μὴ φυσιολογικὴ (Frankenberg καὶ συν., 1971, Illingworth, 1975, 1977, Vaughan, 1979). Ἡ χρονολογικὴ ἡλικία τῶν φυσιολογικῶν παιδιῶν (66 ἀγόρια καὶ 34 κορίτσια) κυμαινόταν ἀπὸ 5 ἑβδομάδες ἕως 2 χρόνια· ἡ χρονολογικὴ ἡλικία τῶν ἄλλων ἀπὸ 11 ἑβδομάδες ἕως 3 χρόνια, ἀλλὰ ἡ νοητική τους ἡλικία δὲν ξεπερνοῦσε τὰ 2 χρόνια.

Τὰ παιδιὰ ἔπρεπε νὰ εἶναι χωρὶς πυρετό, πόνο ἢ ἄλλο σύμπτωμα ποὺ προφανῶς θὰ ἐπιβάρυνε τὴν ἱκανότητά τους νὰ περάσουν τὸ τέστ.

Τὰ 100 καθυστερημένα παιδιὰ ἀναφέρονται στὸν πίνακα ΙΙ μὲ τὰ νοσήματά τους.

Τὸ Griffiths test No 1 προτιμήθηκε γιὰ τὴν παρούσα μελέτη γιατὶ ἐφαρμόζεται καὶ σὲ ὑγιῆ καὶ σὲ καθυστερημένα παιδιὰ δίνοντας τὸν ἀναπτυξιακὸ δείκτη κάθε κλίμακας χωριστὰ (Griffiths 1970, 1976, Holt, 1977, Φατούρου, 1973).

Ἐφαρμόσθηκε πρῶτα στὴν Ἀγγλία τὸ 1960 καὶ χωρίστηκε σὲ δύο μέρη· τὸ No. I γιὰ παιδιὰ 0-2 χρόνων καὶ τὸ No. II γιὰ παιδιὰ 2-8 χρόνων. Τὸ τέστ No. I ἀποτελεῖται ἀπὸ πέντε κλίμακες, τὶς ἑξῆς: κινητικότητας, προσωπικότητας-κοινωνικότητας, ἀκοῆς-ὁμιλίας, συντονισμοῦ ματιοῦ-χεριοῦ καὶ ἐκτέλεσης δεξιοτήτων (λεπτῶν χειρισμῶν).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ὁ ἀναπτυξιακὸς δείκτης (διακύμανση) τῶν 100 ὑγιῶν παιδιῶν φαίνεται στὸν πίνακα Ι.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι.

Φύλο	Α.Δ.*
Ἄρρενα	90-123
Θήλεα	89-120

* Α.Δ. = Ἀναπτυξιακὸς δείκτης

Κατὰ τὴν ἐξέταση αὐτῶν τῶν παιδιῶν ἔγινε ἀπαραίτητη ἡ ἀλλαγὴ μερικῶν στοιχείων, ἐπειδὴ ὑπάρχουν διαφορὲς στὶς συνθῆκες ζωῆς στὴν Ἑλλάδα καὶ τὴν Ἀγγλία.

Τὰ 100 μὴ φυσιολογικὰ παιδιὰ ἀναφέρονται στὸν πίνακα ΙΙ διαιρεμένα σὲ 3 ὁμάδες σύμφωνα μὲ τὸν ἀναπτυξιακὸ τους δείκτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ.

Νοσήματα	Φυσιολογικὸς Γ.Α.Δ.	Ὁριακὸς Γ.Α.Δ.	Κάτω τοῦ ὁριακοῦ Γ.Α.Δ.	Σύνολο
Ψ.Κ.Κ.		6	19	25
Ε.Π.		9	7	16
Ὑδροκέφαλος	2	1		3
Σ. Down		4	6	10
Συγγ. Ἐρυθρὰ			2	2
Πυρηνικὸς Ἴκτερος		1	1	2
Βρεφικοὶ σπασμοὶ	2		4	6
Ὑποθυρεοειδισμὸς	1		1	2
Δυστροφία	8	2		10
Κινητικὴ ὑστέρηση	3			3
Μεγαλοκεφαλία	1	2		3
Μικροκεφαλία		1		1
Σ. Marfan	1			1
Σ. Bartter	1			1
Σ. Rubinstein - Taybi		1		1
Σ. Weriding - Hoffman		1		1
Σ. Cornellia de Lange		1		1
Ὀζώδης σκλήρυνση			1	1
Ὑπερλιποπρωτεϊναιμία			1	1
Βαρηκοΐα	1	1		2
Περιγεννητικὴ νόσος	2	1		3
Δυσμορφία	1			1
Μαιευτικὴ παράλυση	1			1
Λυκόστομα	1			1
Παχυσαρκία - οἴδημα	1			1
Στερεότυπες κινήσεις κεφαλῆς	1			1
Σύνολο	27	31	42	100

Ἀνάλογα μὲ τὸν ἀναπτυξιακό τους δείκτη καὶ τὸν τύπο τῆς μειονεκτικότητάς τους τὰ κατευθύναμε σὲ εἰδικούς, ὅπως, ψυχολόγους, ψυχοθεραπευτές, ὠτορινολαρυγγολόγους κ.λ.π., συζητήσαμε τὸ πρόβλημα μὲ τὶς μητέρες τους καὶ τοὺς δώσαμε ὁδηγίες γιὰ τὴν ἀντιμετώπισή του.

Ἔτσι, 37 παιδιὰ ἦρθαν νὰ ἐξεταστοῦν γιὰ δεύτερη φορὰ μετὰ 6-10 μῆνες, ὥστε νὰ ἐπανεκτιμήσουμε τὴν ψυχοκινητική τους ἀνάπτυξη. Τὰ ἀποτελέσματα φαίνονται στὸν πίνακα ΙΙΙ.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ.

Νοσήματα	Φυσιολογικὸς* Α.Δ.	Αὐξημένος Α.Δ.	Στάσιμος Α.Δ.	Ἐλαττωμένος Α.Δ.	Σύνολο
Νοητικὴ ὑστέρηση		3	1	2	6
Ἐγκεφαλικὴ παράλυση		3		1	4
Ὑδροκέφαλος	2				2
Σ. Down		3		3	6
Συγγενὴς ἐρυθρὰ			1		1
Ὑποθυρεοειδισμὸς		1			1
Δυστροφία	4	1			5
Κινητικὴ ὑστέρηση		1			1
Σ. Marfan				1	1
Σ. Bartter		1			1
Περιγεννητικὴ νόσος	1	1		1	3
Δυσμορφία	1				1
Παχυσαρκία	1				1
Μαιευτικὴ παράλυση		1			1
Βαρηκοΐα		3			3
Σύνολο	9	18	2	8	37

* Φυσιολογικὸς Α.Δ. ὅπως καὶ κατὰ τὴν πρώτη ἐξέταση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

1. Τὸ Griffiths test No. 1 εἶναι προσιτὸ καὶ καταληπτὸ καὶ γιὰ τοὺς παιδιάτρους καὶ γιὰ τὰ παιδιά. Ἐπίσης εἶναι ἐλκυστικό, συνέπεια τῆς δυνατῆς ἀναπτυξιακῆς ἐμφάσεως καὶ τῆς ἀναλύσεως τῶν παρατηρήσεων, καθὼς εἶναι διαιρεμένο σὲ 5 κλίμακες.

2. Πρέπει νὰ ἐφαρμόζεται σὲ φυσιολογικὰ παιδιὰ γιὰ νὰ ἀποκαλύπτεται κάποια μικρὴ (τυχαία) μειονεκτικότητά τους.

3. Εἰδικὰ πρέπει νὰ ἐφαρμόζεται σὲ καθυστερημένα παιδιὰ γιὰ νὰ ἀποκαλύπτεται ὁ βαθμὸς καὶ ὁ τομέας πού ὑστεροῦν, ὥστε νὰ τὰ βοηθοῦμε καὶ νὰ τὰ ὁδηγοῦμε σωστά.

4. Καθὼς φάνηκε ἀπὸ τὴν ἐπανεκτίμηση τῶν παιδιῶν μερικὰ ἔδειξαν βελτίωση στὴν ὅλη τους ψυχοκινητικὴ ἀνάπτυξη, ἀλλὰ μόνο στὴν κινητικὴ κλίμακα καὶ ἄλλα στὴν ἀκοὴ καὶ ὁμιλία τους.

Annual of Medical School, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece
Vol. 14, Fasc. I, pp. 359-367, 1982

From the 2nd Clinic of Pathology
Aristotelian University of Thessaloniki
Director: Professor L. Concouris

STUDY OF HUMORAL AND CELL-MEDIATED IMMUNITY IN ATROPHIC GASTRITIS

by
JOHN K. KOUNTOURAS

ABSTRACT

There are very few studies on the correlation between cell-mediated immunity and chronic gastritis, both of A and B type. On the other hand, the histological picture in both types of gastritis is similar and the relation to peptic ulcer and carcinoma of the stomach on an immunological base has not been throughly investigated.

In the present paper the results of this approach are reported.

INTRODUCTION

According to the bibliographic data (Rose et al., 1970, Goldstone et al., 1973, Whittingham et al., 1975, Weisbart et al., 1975, Ito et al., 1978) studies on the correlation between cell-mediated immunity and chronic gastritis both of A and B type are very few.

Since the histological picture in both types of gastritis is similar (Jewell and Hodgson, 1976), and on the other hand, circulating auto-antibodies are absent in type B gastritis, whereas their role in the chronic gastritis of type A has not been thoroughly clarified (Andrada and Andrada, 1969, Tai and McGuigan, 1969, Krohn and Finlayson, 1973) and furthermore, a correlation between the gastritis, especially type B and the gastric ulcer as well as the carcinoma of the stomach has been accepted (Ungar et al., 1971, Strickland and Mackay, 1973, Lambert et al., 1973), this study was carried out, in order to investigate if immunity, especially the cellular one, plays a significant role and to what extent both in type A and B chronic gastritis.

PATIENTS AND METHODS

Since the leucocyte migration inhibition test has proved to be a reliable in vitro parameter for the cellular hypersensitivity (Soborg and Bendixen, 1967) and has been used for the study of the cellular immunity of various pathological conditions with autoimmunological pathogenesis as in thyroiditis (Soborg and Halberg, 1968, Calder et al., 1972), Addison's disease (Nerup et al., 1969) pernicious anaemia (Brostoff, 1970, Finlayson et al., 1972, James et al., 1974) and in Crohn's disease (Willoughby and Mitchell, 1971), this method was also used for the present study.

Forty eight patients with dyspeptic disorders and ten healthy persons used as controls were examined. The patients were divided into two categories, according to the test for the parietal cell and the intrinsic factor autoantibodies: Those in whom the tests were negative (gastritis B-type) and those in whom the tests were positive (gastritis A-type). The first group (gastritis B) contained 38 patients and the second group (gastritis A) contained 10 patients.

In all examined persons a gastroscopy and multiple biopsies were performed.

I. Serum and gastric juice immunoglobulins were examined by the single radial immunodiffusion, with the technique of Mancini et al. (1965) and the use of Tri-Partigen Immunodiffusion plates IgG, IgA, IgM Behringwerke. Also Standard Sera (Standard Immunoglobulins for Tri-Partigen Immunodiffusion plates Behringwerke) were used.

II. Autoantibodies' assay against the parietal cells was performed with Brandtzaeg's (1974) technique.

III. Autoantibodies assay against the hog intrinsic factor was performed with the technique of Bird and Wingham (1977).

IV. For the leucocyte migrytion inhibition test the method of Bendixen and Söborg (1969) with small modifications (Maini et al., 1973) was used.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the leucocyte migration inhibition test, are shown in tables 1, 2 and fig. 1.

It is shown that 3 out of 10 (30%) patients with gastritis type A and a total of 9 out of 38 (23.68%) cases of gastritis type B (20 out of 10 (20%) with superficial and 7 out of 28 (25%) cases with atrophic

gastritis), gave an abnormal leucocyte migration in the presence of crude gastric homogenate as antigen.

TABLE 1.

Cell-mediated immunity to gastric mucosal homogenate in patients and controls.

Group	Migration Index				Total	
	0.80 or 1.20		0.80-1.20			
	No Positive	%	No Negative	%	No Tested	%
	Gastric Mucosal Homogenate					
Controls	—	0.00	10	100.00	10	100.00
Type A gastritis	3	30.00	7	70.00	10	100.00
Type B gastritis	9	23.68	29	76.32	38	100.00
1. superficial	2	20.00	8	80.00	10	100.00
2. atrophic	7	25.00	21	75.00	28	100.00

Similarly, 4 out of 10 (40%) patients with gastritis type A and 15 out of 38 (39.47%) patients with gastritis type B (2 out of 10 (20%) with superficial and 13 out of 28 (46.43%) patients with atrophic gastritis), showed an abnormal leucocyte migration in the presence of hog intrinsic factor as antigen.

TABLE 2.

Cell-mediated immunity to hog intrinsic factor in patients and controls.

Group	Migration Index				Total	
	0.80 or 1.20		0.80-1.20			
	No Positive	%	No Negative	%	No Tested	
	Hog Intrinsic Factor					
Controls	—	0.00	10	100.00	10	100.00
Type A gastritis	4	40.00	6	60.00	10	100.00
Type B gastritis	15	39.47	23	60.53	38	100.00
1. superficial	2	20.00	8	80.00	10	100.00
2. atrophic	13	46.43	15	53.57	28	100.00

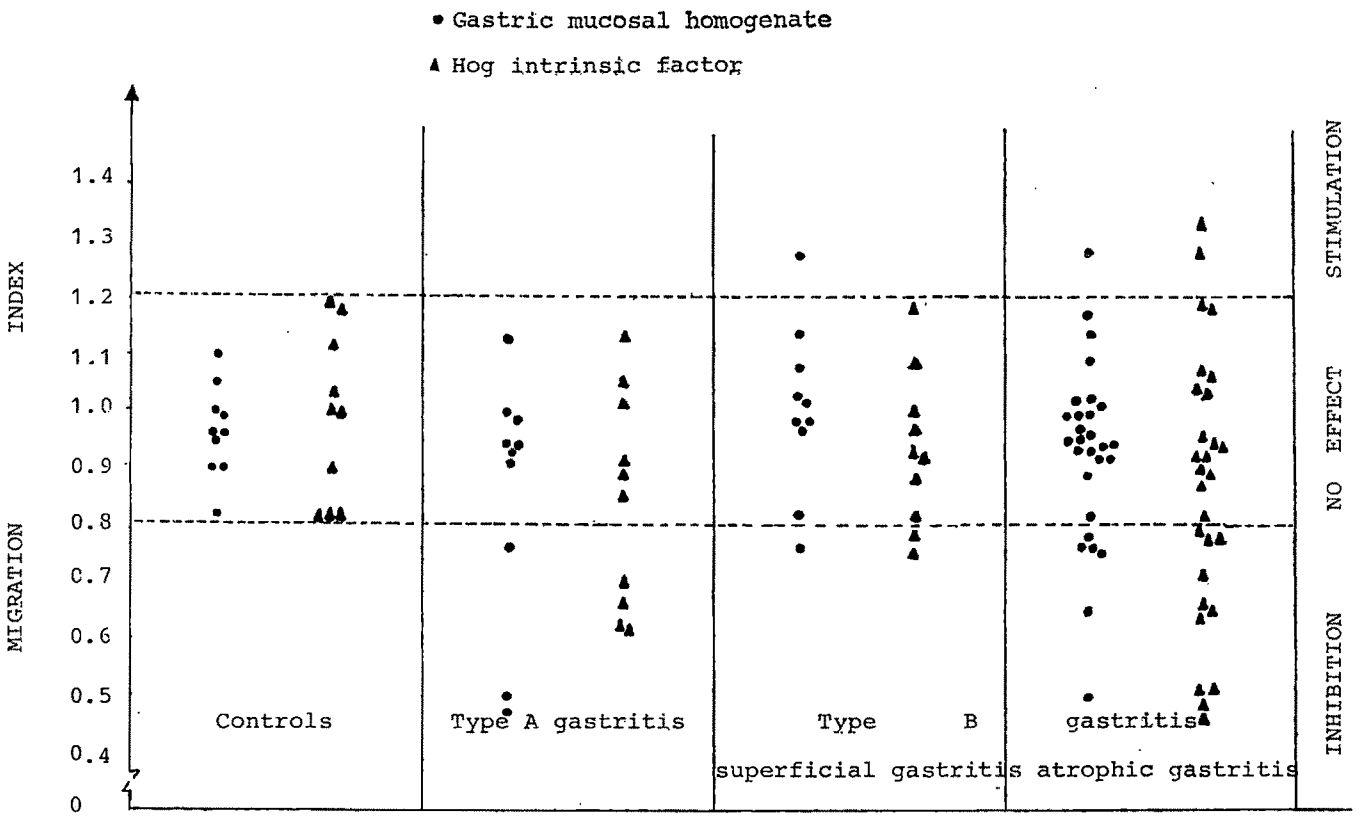


Fig. 1. The effect of gastric mucosal homogenate and hog intrinsic factor on the migration of leucocytes from controls and patients with type A and B gastritis.

Σχῆμα 1. Γραφικὴ ἀπεικόνιση τῶν τιμῶν τοῦ Δείκτη Μεταναστεύσεως μὲ γαστρικὸ βλεννογόνο καὶ χοίρειο ἐνδογενὴ παράγοντα στὰ φυσιολογικὰ ἄτομα καὶ στὶς ὁμάδες τῶν ἀσθενῶν ποὺ μελετήθηκαν.

Statistical analysis of these results showed that there was a significant difference between both types of gastritis and control group and no significant difference between the two groups of patients.

These results demonstrated that a high proportion of type A gastritis patients show cellular immunity against crude gastric mucosal homogenate in contrast with Goldstone et al. (1973) who had negative results. However, the same authors have shown inhibition of migration when subcellular gastric constituents (mitochondria) were used as antigen. This compares with the findings of Whittingham et al. (1975) who noted a significant inhibition of migration in the presence of parietal cell microsomes.

When hog intrinsic factor was used to test for cellular immunity in the same patients group abnormal inhibition was also noticed in a high proportion of patients in contrast with the findings of Weisbart et al. (1975) who had negative results. This study however referred to a small group of patients (3). On the other hand, Rose et al. (1970) using human intrinsic factor, demontrated that a small proportion of patients (1 out of 11) showed evidence of cellular immunity against this antigen.

The results concerning type B gastritis patients indicate that a high proportion of patients have also circulating T lemphocytes sensitised against both gastric mucosal homogenate and intrinsic factor. Furthermore, it was found that the atrophic gastritis subgroup showed abnormal migration in a higher proportion than superficial gastritis subgroup. These findings seem to be in accordance with Ito et al. (1978) who using the skin window test, demonstrated hypersensitivity reactions in 2 out of 6 patients with atrophic gastritis involving the antrum in the presence of body gastric mucosa and in 1 out of 7 patients with antral superficial gastritis in the presence of antral gastric mucosa as antigen. However, gastric autoantibodies were not investigated.

The results concerning the migration against hog intrinsic factor could be compared with only one study by Weisbart et al. (1975), who showed negative results in the 3 patients studied.

CONCLUSIONS

From the above described data, it can be assumed, that cellular immunity plays a basic role in the pathogenesis of gastritis, in spite of the type of gastritis and the presence or absence of autoantibodies.

The results of serum and gastric juice immunoglobulin levels are shown in figures 2 and 3.

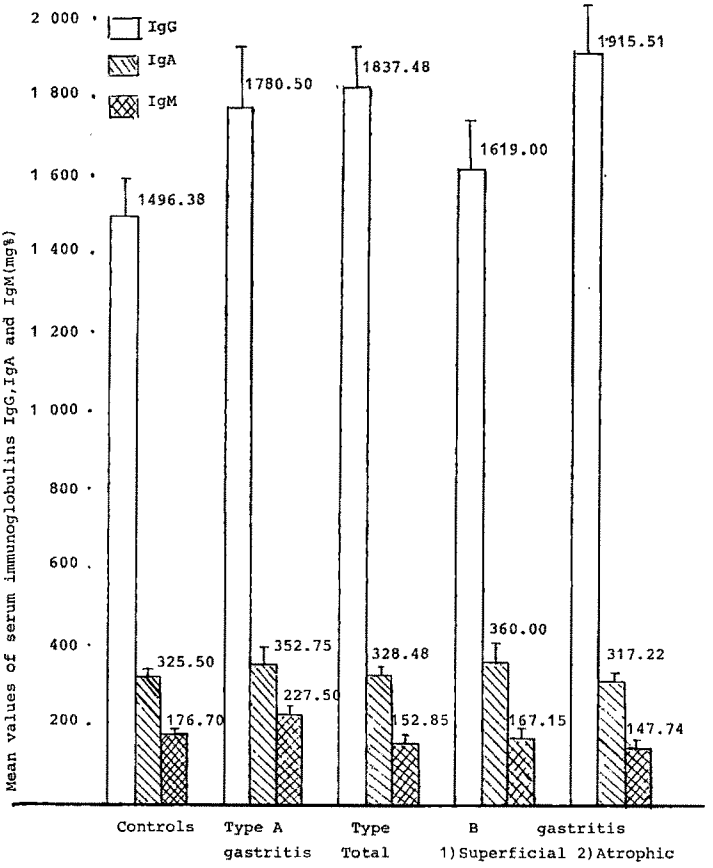


Fig. 2. Mean values of serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM (mg%).

Σχῆμα 2. Γραφικὴ ἀπεικόνιση τῶν μέσων τιμῶν τῶν ἀνοσοσφαιρινῶν τοῦ ὀροῦ IgG, IgA καὶ IgM (mg%) σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα καὶ σὲ ἄτομα μὲ γαστρίτιδα τύπου Α καὶ γαστρίτιδα τύπου Β.

A significant increase in serum IgM immunoglobulin was found in patients with gastritis type A. This finding probably reflects the presence of circulating parietal cell autoantibodies. In contrast, other investigators demonstrated that these autoantibodies are usually of the IgG, less common of IgA (Strickland et al., 1971, Chisholm, 1976) and only rarely of IgM immunoglobulin class (Fijimura, 1973).

A significant increase in serum and gastric juice IgG immunoglo-

bulin was found in patients with atrophic gastritis type B. This increase was difficult to be interpreted and could not possibly be related to production of parietal cell autoantibodies since this kind of autoantibodies, is absent in gastritis type B.

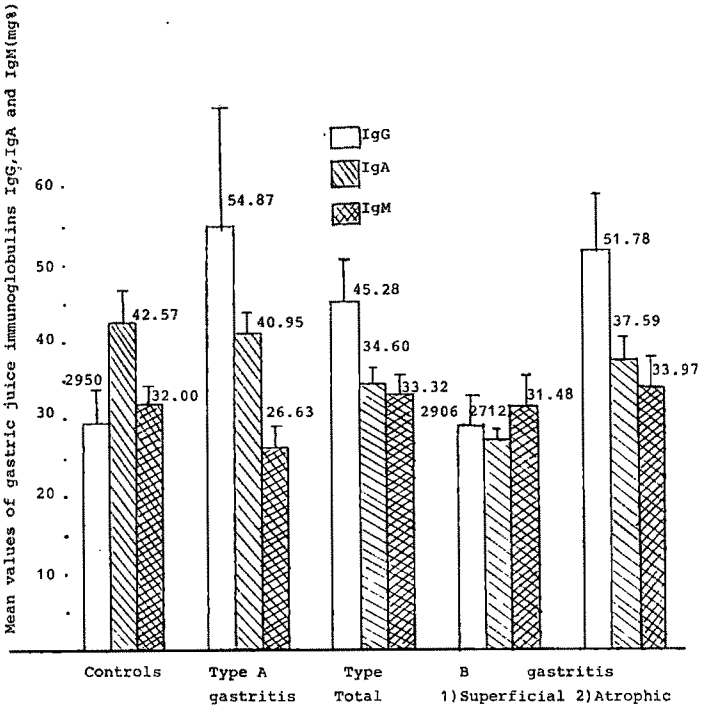


Fig. 3. Mean values of gastric juice immunoglobulins IgG, IgA and IgM (mg%).

Σχῆμα 3. Γραφικὴ ἀπεικόνιση τῶν μέσων τιμῶν τῶν ἀνοσοσφαιρινῶν τοῦ γαστρικοῦ ὑγροῦ IgG, IgA καὶ IgM (mg%) σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα καὶ σὲ ἄτομα μὲ γαστρίτιδα τύπου Α καὶ γαστρίτιδα τύπου Β.

Vandelli et al. (1979) demonstrated that patients with type B gastritis have antral G cells autoantibodies of the IgG immunoglobulin class. Thus, there is some evidence that increased IgG levels could reflect the presence of other than parietal cell autoantibodies implied in the pathogenesis of gastritis. The latter, however, needs further confirmation.

REFERENCES

Andrada, J. A., Rose, N. R. and *Andrada, E. C.* (1969): Experimental autoimmune gastritis in the rhesus monkey. Clin. Exp. Immunol., 4: 293.

Bendixen, G. and *Soborg, M.* (1969): A leucocyte migration technique for in vitro detection of cellular (delayed type) hypersensitivity in man. Danish Med. Bulla, 16: 1, 1.

Bird, G. W. G. and *Wingham, J.* (1977): Passive haemagglutination-Gluteraldehyde method, p. 57. Techniques in Clinical immunology. Edited by Thomson, R. A.

Brandrzaeg, P. (1974): Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components. Immunology, 26, 1101.

Brostoff, J. (1970): Migration inhibition studies in human disease. Proc. Roy. Soc. Med., 63: 905.

Calder, E. A., McLeman, Dena, Barnes, E. W. and *Irvine, W. J.* (1972): The effect of thyroid antigens on the in vitro migration of leucocytes from patients with Hashimoto thyroiditis. Clin. Exp. Immunol. 12: 429.

Chisholm, M. (1976): Immunology of gastritis. Clinics in Gastroenterology, 5, 2.

Filnayson, N. D. C., Fauconnet, M. H. and *Krohn, K.* (1972): In vitro demonstration of delayed hypersensitivity to gastric antigens in pernicious anaemia. Am. J. Dig. Dis. 17: 631.

Fujimura, K. (1973): The gastric antibodies (Intrinsic factor antibody and parietal cell antibody) and their clinical significances. (2). Perincious anemia and atrophic gastritis. Hiroshima Journal of Medical Sciences, 22, 2-3, September.

Goldstone, A. H., Calder, E. A., Barnes, E. W. and *Irvine, W. J.* (1973): The effect of gastric antigens on the in vitro migration of leucocytes from patients with atrophic gastritis and pernicious anaemia. Clin. Exp. Immunol., 14: 501.

Ito, H., Pitchumoni, C. S. and *Glass, G. B. J.* (1978): Detection of cellular immunity derangements in chronic gastritis by a skin window test. Am. J. Dig. Dis., 23, 10: 919.

James, D., Asherson, G., Chanarin, I., Coghill, N., Hamilton, S., Himsworth, R.L. and *Webster, D.* (1974): Cell-mediated immunity to intrinsic factor in autoimmune disorders. Brit. Med. J., 4: 494.

Jewell, D. P. and *Hodgson, H. J. F.* (1976): Autoimmune and inflamatory diseases of the gastrointestinal tract (Ferguson and MacSween 1976).

Krohn, K. J. E. and *Finlayson, N. D. C.* (1973): Interelationships of humoral and cellular immune responses in experimental canine gastritis. Clin. exp. Immunol., 14: 237.

Lambert, R., Moulinier, B., Van Den Put, F., Grenier-Boley, P. and *Bruhiere, J.* (1973): La gastrite chronique associée à l'ulcere gastro-duodenal. Étude endoscopique et histologique. Arch. Fr. Mal. Appar. Dig., 62, 53.

Maini, N. R., Roffe, M. L., Magrath, T. I. and *Dumonde, D. C.* (1973): Standardization of the leucocyte migration test. Int. Arch. Allergy, 45: 308.

Mancini, G., Carbonara, A. O. and *Heremans, J. F.* (1965): Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunoch., 2: 235.

Nerup, J., Anderson, V. and *Bendixen, G.* (1969): Andiadrenal cellular hypersensitivity in Addison's disease. Clin. Exp. Immunol., 4: 455.

Rose, M. S., Chanarin, I., Doniach, D., Brostoff, J. and *Ardeman, S.* (1970): Intrinsic factor antibodies in absense of pernicious anaemia. Lancer, 2, 9.

Soborg, M. and *Bendixen, G.* (1967): Human lymphocytes migration as a parameter of hypersensitivity. Acta Med. Scand., 181, 2: 247.

Soborg, M. and *Halberg, P.* (1968): Cellular hypersensitivity in hashimoto thyroiditis. Acta Med. Scand. 183, 101.

Strickland, R. G., Bhathal, P. S., Karman, M. G. and *Hansky, J.* (1971): Serum gastrin and the antral mucosa in atrophic gastritis. Brit. Med., J., 4: 451.

Strickland, R. G. and *Mackay, I. R.* (1973): A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Am. J. Dig. Dis., 18: 426.

Tai, G. and *McGuigan, J. E.* (1969): Immunological studies in pernicious anaemia. Blood, 34: 63.

Unger, B., Strickland, R. C. and *Francis, C. M.* (1971): The prevalence and significance of circulating antibodies to gastric intrinsic factor and parietal cells in gastric carcinoma. Gut., 12: 903.

Vandelli, C., Bottazzo, G. F., Doniach, D. and *Franceschi, G.* (1979): Autoantibodies to gastrin-producing cells in antral (type B) chronic gastritis. N. Engl. J., Med., 300, 25, 1406.

Weisbart, R. H., Bluestone, R. and *Goldberg, L. S.* (1975): Cellular immunity to intrinsic factor in pernicious anaemia. J. Lab. and Clin. Med., 85, 1, 87.

Whittingham, S., Youngchaiynd, V., Mackay, I. R., Buckley, J. D. and *Morris, P. J.* (1975): Thyrogastric autoimmune disease. Studies on cell-mediated immune system and histocompatibility antigens. Clin. Exp. Immunol., 19: 289.

Willoughby, J. M. T. and *Mitchell, D. M.* (1971): In vitro inhibition of leucocyte migration in Crohn's disease by a sarcoid spleen suspension. Brit., Med. J., 3, 155.

Ἐπετηρὶς Ἰατρικῆς Σχολῆς Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Τόμος 14, τεῦχος Ι, σελ. 368-372, 1982

Ἀπὸ τὴ 2η Παθολογικὴ Κλινικὴ
Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Διευθυντής: Καθηγητὴς Λ. Κονκουρῆς

ΜΕΛΕΤΗ ΧΥΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ ΣΕ ΑΤΡΟΦΙΚΗ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Ὑπὸ
ΙΩΑΝΝΟΥ Κ. ΚΟΥΝΤΟΥΡΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οἱ μελέτες στὴ σχέση μεταξὺ τῆς κυτταρικῆς ἀνοσίας καὶ τῆς χρόνιας γαστρίτιδας, τόσο τοῦ Α ὅσο καὶ τοῦ Β τύπου εἶναι λίγες· ἐξάλλου ἡ ἱστολογικὴ εἰκόνα ἀμφοτέρων τῶν τύπων γαστρίτιδας εἶναι ὅμοια. Μία διάκριση ἀμφοτέρων τῶν τύπων γαστρίτιδας καὶ ἡ σχέση πρὸς τὸ πεπτικὸ ἕλκος καὶ τὸ καρκίνωμα τοῦ στομάχου σὲ ἀνοσολογικὴ βάση δὲν ἔχει τελείως διευκρινισθεῖ. Στὴν ἐργασία αὐτὴ παρουσιάζονται τὰ ἀποτελέσματα μιᾶς τέτοιας θεωρήσεως τοῦ θέματος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα μὲ τὰ βιβλιογραφικὰ δεδομένα (Rose καὶ συν., 1973, Goldstone καὶ συν., 1973, Whittingham καὶ συν., 1975, Weisbart καὶ συν., 1975, Ito καὶ συν., 1978), οἱ μελέτες γιὰ συσχέτιση μεταξὺ κυτταρικῆς ἀνοσίας καὶ χρονίας γαστρίτιδας τύπου Α καὶ Β εἶναι πολὺ λίγες.

Ἀφοῦ ἡ ἱστολογικὴ εἰκόνα στὶς δύο αὐτὲς μορφὲς γαστρίτιδας εἶναι ὅμοια (Jewell καὶ Hodgson, 1976) καὶ ἀπὸ τὴν ἄλλη πλευρὰ κυκλοφορούμενα αὐτοαντισώματα ἀπουσιάζουν στὴ γαστρίτιδα τύπου Β, ἐνῶ ὁ ρόλος τους στὴ χρονία γαστρίτιδα τύπου Α δὲν ἔχει τελείως διευκρινισθεῖ (Andrada καὶ Andrada 1969, Tai καὶ McGuigan, 1969, Krohn καὶ Finlayson, 1973) καὶ ἐπὶ πλέον ἀφοῦ ἔχει ἀποδειχθεῖ ἡ συσχέτιση μεταξὺ γαστρίτιδας, ἰδίως τύπου Β, πεπτικοῦ ἕλκους, καθὼς ἐπίσης καὶ καρκίνου τοῦ στομάχου (Ungar καὶ συν., 1971, Strickland καὶ Mackay, 1973, Lambert, 1973), ἡ μελέτη αὐτὴ ἔγινε μὲ σκοπὸ νὰ διερευνηθεῖ ἐὰν ἡ ἀνοσία, ἰδίως ἡ κυτταρική, διαδρα-

ματίζει σημαντικὸ ρόλο καὶ σὲ ποιό βαθμὸ στὴ χρονία γαστρίτιδα τύπου Α καὶ Β.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

'Αφοῦ ἡ δοκιμασία τῆς ἀναστολῆς τῆς μεταναστεύσεως τῶν λευκοκυττάρων ἔχει ἀποδειχθεῖ ὅτι εἶναι μία ἀξιόπιστη in vitro παράμετρος τῆς κυτταρικῆς ὑπερευαισθησίας (Soborg καὶ Bendixen, 1967) καὶ ἔχει χρησιμοποιηθεῖ γιὰ τὴ μελέτη τῆς κυτταρικῆς ἀνοσίας σὲ μία ποικιλία παθολογικῶν καταστάσεων μὲ αὐτοάνοση παθογένεση, ὅπως σὲ θυροειδίτιδα (Soborg καὶ Halberg, 1968, Calder καὶ συν., 1972), νόσο τοῦ Addison (Nerup καὶ συν., 1969), κακοήθη ἀναιμία (Brostoff, 1970, Finlayson καὶ συν., 1972, James καὶ συν., 1974) καὶ νόσο τοῦ Crohn (Willoughby καὶ Mitchell, 1971), ἡ δοκιμασία αὐτὴ χρησιμοποιήθηκε ἐπίσης, στὴ μελέτη αὐτή.

Μελετήθηκαν 48 ἀσθενεῖς μὲ δυσπεπτικὰ ἐνοχλήματα καὶ 10 φυσιολογικὰ ἄτομα ποὺ χρησίμευσαν ὡς μάρτυρες.

Οἱ ἀσθενεῖς διαιρέθηκαν σὲ 2 ὁμάδες σύμφωνα μὲ τοὺς προσδιορισμοὺς γιὰ αὐτοαντισώματα ἔναντι τῶν τοιχωματικῶν κυττάρων καὶ τοῦ ἐνδογενοῦς παράγοντα: 'Εκεῖνοι στοὺς ὁποίους οἱ προσδιορισμοὶ ἦταν ἀρνητικοὶ (γαστρίτιδα Β-τύπου) καὶ ἐκεῖνοι στοὺς ὁποίους οἱ προσδιορισμοὶ ἦταν θετικοὶ (γαστρίτιδα Α-τύπου). 'Η πρώτω ὁμάδα (γαστρίτιδα Β) περιεῖχε 38 ἀσθενεῖς καὶ ἡ δεύτερη ὁμάδα (γαστρίτιδα Α) περιεῖχε 10 ἀσθενεῖς.

Σ' ὅλα τὰ ἄτομα ποὺ ἐξετάσθηκαν ἔγινε γαστροσκόπηση καὶ λήψη πολλαπλῶν βιοψιῶν.

I. Οἱ ἀνοσοσφαιρῖνες τοῦ ὀροῦ καὶ γαστρικοῦ ὑγροῦ προσδιορίστηκαν μὲ τὴν ἁπλὴ ἀκτινοειδὴ ἀνοσοδιάχυση, μὲ τὴ μέθοδο τῶν Mancini καὶ συν. (1965) καὶ μὲ τὴ χρησιμοποίηση τῶν Tri-partigen Immunodiffusion plates IgG, IgA, IgM τῆς Behringwerke. 'Επίσης χρησιμοποιήθηκαν Standard ὀροὶ (Standard Immonoglobulins for Tri-Partigen Immunodiffusion plates) τῆς Behringwerke.

II. 'Ο προσδιορισμὸς τῶν αὐτοαντισωμάτων ἔναντι τῶν τοιχωματικῶν κυττάρων ἔγινε μὲ τὴν τεχνικὴ τοῦ Brandtzaeg (1974).

III. 'Ο προσδιορισμὸς τῶν αὐτοαντισωμάτων ἔναντι τοῦ ἐνδογενῆ παράγοντα ἔγινε μὲ τὴν τεχνικὴ τῶν Bird καὶ Wingham (1977).

IV. Γιὰ τὴ δοκιμασία τῆς ἀναστολῆς τῆς μεταναστεύσεως τῶν λευκοκυττάρων χρησιμοποιήθηκε ἡ μέθοδος τῶν Bendixen καὶ Soborg (1969) μὲ μικρὲς τροποποιήσεις (Maini καὶ συν., 1973).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τὰ ἀποτελέσματα τῆς δοκιμασίας τῆς ἀναστολῆς τῆς μεταναστεύσεως τῶν λευκοκυττάρων φαίνονται στοὺς πίνακες 1, 2 καὶ στὸ σχῆμα 1.

Ἔχει δειχθεῖ ὅτι 3 ἀπὸ τοὺς 10 (30%) ἀσθενεῖς μὲ γαστρίτιδα τύπου Α καὶ συνολικὰ 9 ἀπὸ τὶς 38 (23,68%) περιπτώσεις γαστρίτιδας τύπου Β [2 ἀπὸ τὶς 10 (20%) μὲ ἐπιπολῆς καὶ 7 ἀπὸ τὶς 28 (25%) περιπτώσεις μὲ ἀτροφικὴ γαστρίτιδα], ἔδωσαν μὴ φυσιολογικὴ μετανάστευση τῶν λευκοκυττάρων μὲ παρουσία ὁμογενοποιημένου γαστρικοῦ βλεννογόνου ὡς ἀντιγόνο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Κατανομὴ τοῦ Δείκτη Μεταναστεύσεως μὲ γαστρικὸ βλεννογόνο, ἀνάλογα μὲ τὸ μέγεθός τους (<0,80 ἢ >1,20 καὶ 0,80-1,20) σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα καὶ σὲ ἄτομα μὲ γαστρίτιδα τύπου Α καὶ Β.

Ὁμάδες ποὺ μελετήθηκαν	Τιμὲς δείκτου μεταναστεύσεως					
	<0,80 ἢ >1,20		0,80-1,20		Σύνολο	
	Ἀριθμὸς	%	Ἀριθμὸς	%	Ἀριθμὸς	%
	Γαστρικοῦ βλεννογόνου					
Φυσιολογικὰ ἄτομα	—	0,00	10	100,00	10	100,00
Γαστρίτιδα τύπου Α	3	30,00	7	70,00	10	100,00
Γαστρίτιδα τύπου Β	9	23,68	29	76,32	38	100,00
1. Ἐπιπολῆς γαστρίτιδα	2	20,00	8	80,00	10	100,00
2. Ἀτροφικὴ γαστρίτιδα	7	25,00	21	75,00	28	100,00

Παρομοίως, 4 ἀπὸ τοὺς 10 (40%) ἀσθενεῖς μὲ γαστρίτιδα τύπου Α καὶ 15 ἀπὸ τοὺς 38 (39,47%) ἀσθενεῖς μὲ γαστρίτιδα τύπου Β [2 ἀπὸ τοὺς 10 (20%) μὲ ἐπιπολῆς καὶ 13 ἀπὸ τοὺς 28 (46,43%) ἀσθενεῖς μὲ ἀτροφικὴ γαστρίτιδα], ἔδειξαν μὴ φυσιολογικὴ μετανάστευση τῶν λευκοκυττάρων μὲ παρουσία χοίρειου ἐνδογενῆ παράγοντα ὡς ἀντιγόνο.

Ἡ στατιστικὴ ἀνάλυση τῶν ἀποτελεσμάτων αὐτῶν ἔδειξε ὅτι ὑπῆρχε μία σημαντικὴ διαφορὰ μεταξὺ τῶν 2 τύπων γαστρίτιδας καὶ ὁμάδας ἐλέγχου καὶ ὄχι σημαντικὴ διαφορὰ μεταξὺ τῶν 2 ὁμάδων τῶν ἀσθενῶν.

Τὰ ἀποτελέσματα αὐτὰ δείχνουν ὅτι μία ὑψηλὴ ἀναλογία ἀρρώστων μὲ τύπου Α γαστρίτιδα, παρουσιάζουν κυτταρικὴ ἀνοσία ἔναντι τοῦ ὁμογενοποιημένου γαστρικοῦ βλεννογόνου, σὲ ἀντίθεση μὲ τοὺς Goldstone καὶ συν., (1973), οἱ ὁποῖοι εἶχαν ἀρνητικὰ ἀποτελέσματα. Οἱ ἴδιοι ὅμως συγγραφεῖς διαπίστωσαν ἀναστολὴ τῆς μεταναστεύσεως τῶν λευκοκυττάρων ὅταν χρη-

σιμοποίησαν ὑποκυτταρικὰ γαστρικὰ συστατικὰ (μιτοχόνδρια) ὡς ἀντιγόνο. Αὐτὸ συγκρίνεται μὲ τὰ εὑρήματα τῶν Whittingham καὶ συν. (1975), οἱ ὁποῖοι σημείωσαν μία σημαντικὴ ἀναστολὴ τῆς μεταναστεύσεως μὲ παρουσία μικροσωματίων τῶν τοιχωματικῶν κυττάρων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Κατανομὴ τῶν τιμῶν τοῦ Δείκτη Μεταναστεύσεως μὲ χοίρειο ἐνδογενὴ παράγοντα, ἀνάλογα μὲ τὸ μέγεθός τους (<0,80 ἢ >1,20 καὶ 0,80-1,20) σὲ φυσιολογικὰ ἄτομα καὶ σὲ ἄτομα μὲ γαστρίτιδα τύπου Α καὶ Β.

Ὁμάδες ποὺ μελετήθηκαν	Τιμὲς δείκτου μεταναστεύσεως					
	<0,80 ἢ > 1,20		0,80-1,20		Σύνολο	
	Ἀριθμὸς	%	Ἀριθμὸς	%	Ἀριθμὸς	%
	Χοίρειου ἐνδογενὴ παράγοντα					
Φυσιολογικὰ ἄτομα	—	0,00	10	100,00	10	100,00
Γαστρίτιδα τύπου Α	4	40,00	6	60,00	10	100,00
Γαστρίτιδα τύπου Β	15	39,47	23	60,53	38	100,00
1. Ἐπιπολῆς γαστρίτιδα	2	20,00	8	80,00	10	100,00
2. Ἀτροφικὴ γαστρίτιδα	13	46,43	15	53,57	28	100,00

Ὅταν χοίρειος ἐνδογενὴς παράγοντας χρησιμοποιήθηκε γιὰ τὸν ἔλεγχο τῆς κυτταρικῆς ἀνοσίας στὴν ἴδια ὁμάδα ἀρρώστων σημειώθηκε, ἐπίσης, μὴ φυσιολογικὴ ἀναστολὴ σὲ μία ὑψηλὴ ἀναλογία ἀρρώστων, σὲ ἀντίθεση μὲ τὰ εὑρήματα τῶν Weisbart καὶ συν. (1975), οἱ ὁποῖοι εἶχαν ἀρνητικὰ ἀποτελέσματα. Ἡ μελέτη ὅμως αὐτὴ ἀφοροῦσε μικρὸ ἀριθμὸ ἀσθενῶν (3). Ἀπὸ τὴν ἄλλη πλευρά, οἱ Rose καὶ συν. (1970) χρησιμοποιώντας ἀνθρώπειο ἐνδογενὴ παράγοντα διαπίστωσαν ὅτι μία μικρὴ ἀναλογία ἀσθενῶν (1 ἀπὸ τοὺς 11) ἔδωσαν μαρτυρία κυτταρικῆς ἀνοσίας ἔναντι αὐτοῦ τοῦ ἀντιγόνου.

Τὰ εὑρήματά μας ποὺ ἀφοροῦν τοὺς ἀσθενεῖς μὲ γαστρίτιδα τύπου Β, δείχνουν ὅτι μία ὑψηλὴ ἀναλογία ἀσθενῶν ἔχουν ἐπίσης εὐαισθητοποιημένα κυκλοφορούμενα Τ λεμφοκύτταρα ἔναντι καὶ τοῦ ὁμογενοποιημένου γαστρικοῦ βλεννογόνου καὶ τοῦ ἐνδογενῆ παράγοντα.

Ἐπὶ πλέον βρέθηκε ὅτι ἡ ὑποομάδα τῆς ἀτροφικῆς γαστρίτιδας ἔδειξε μὴ φυσιολογικὴ μετανάστευση σὲ ὑψηλότερη ἀναλογία ἀπὸ τὴν ὑποομάδα τῆς ἐπιπολῆς γαστρίτιδας. Τὰ εὑρήματα αὐτὰ φαίνεται νὰ συμφωνοῦν μὲ τὰ ἀντίστοιχα τῶν Ito καὶ συν. (1978) οἱ ὁποῖοι, χρησιμοποιώντας τὸ Skin-Window Test, βρῆκαν ἀντιδράσεις ὑπερευαισθησίας σὲ 2 ἀπὸ 6 ἀρρώστους ποὺ εἶχαν ἀτροφικὴ γαστρίτιδα τοῦ ἄντρου μὲ παρουσία βλεννογόνου τοῦ σώματος τοῦ στομάχου καὶ σὲ 1 ἀπὸ 8 ἀρρώστους ποὺ εἶχαν ἐπιπολῆς γα-

στρίτιδα τοῦ ἄντρου μὲ παρουσία βλεννογόνου τοῦ ἄντρου ὡς ἀντιγόνο. Παρόλα αὐτὰ δὲν ἔγινε ἔρευνα γιὰ γαστρικὰ αὐτοαντισώματα.

Τὰ ἀποτελέσματά μας ποὺ ἀφοροῦν τὴ μετανάστευση ἔναντι τοῦ χοίρειου ἐνδογενῆ παράγοντα θὰ μποροῦσαν νὰ συγκριθοῦν μόνο μὲ μία μελέτη τῶν Weisbart καὶ συν. (1975), οἱ ὁποῖοι βρῆκαν ἀρνητικὰ ἀποτελέσματα σὲ 3 ἀρρώστους ποὺ μελέτησαν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ἀπὸ ὅσα ἀναφέρθηκαν παραπάνω, μπορεῖ νὰ θεωρηθεῖ ὅτι ἡ κυτταρικὴ ἀνοσία παίζει βασικὸ ρόλο στὴν παθογένεση τῆς γαστρίτιδας ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὸν τύπο τῆς γαστρίτιδας καὶ τὴν παρουσία ἢ ἀπουσία αὐτοαντισωμάτων.

Τὰ εὑρήματα τῆς στάθμης τῶν ἀνοσοσφαιρινῶν τοῦ ὀροῦ καὶ τοῦ γαστρικοῦ ὑγροῦ φαίνονται στὰ σχήματα 2 καὶ 3.

Μία σημαντικὴ αὔξηση τῆς ἀνοσοσφαιρίνης IgM τοῦ ὀροῦ, βρέθηκε στοὺς ἀρρώστους μὲ γαστρίτιδα τύπου Α. Τὸ εὕρημα αὐτὸ πιθανὸν νὰ ἀνταναικλᾶ τὴν παρουσία κυκλοφορουμένων αὐτοαντισωμάτων ἔναντι τῶν τοιχωματικῶν κυττάρων. Σὲ ἀντίθεση, ἄλλοι ἐρευνητὲς διαπίστωσαν ὅτι αὐτὰ τὰ ἀντισώματα ἀνήκουν κυρίως στὴν τάξη τῶν IgG ἀνοσοσφαιρινῶν, λιγότερο συχνὰ στὴν IgA (Strickland καὶ συν., 1971, Chisholm, 1976) καὶ μόνο σπάνια στὴν IgM (Fujimura, 1973).

Σημαντικὴ αὔξηση τῆς ἀνοσοσφαιρίνης IgG τοῦ ὀροῦ καὶ γαστρικοῦ ὑγροῦ βρέθηκε σὲ ἀρρώστους μὲ ἀτροφικὴ γαστρίτιδα τύπου Β. Ἡ αὔξηση αὐτὴ δύσκολα ἑρμηνεύεται καὶ δὲν θὰ μποροῦσε νὰ σχετίζεται μὲ τὴν παραγωγὴ αὐτοαντισωμάτων ἔναντι τῶν τοιχωματικῶν κυττάρων, ἀφοῦ τὸ εἶδος αὐτὸ τῶν αὐτοαντισωμάτων ἀπουσιάζει ἀπὸ τὴ γαστρίτιδα τύπου Β.

Οἱ Vandelli καὶ συν. (1979) ἔδειξαν ὅτι ἄρρωστοι μὲ τύπου Β γαστρίτιδα εἶχαν αὐτοαντισώματα ἔναντι τῶν G κυττάρων τοῦ ἄντρου ποὺ ἀνῆκαν στὴν IgG τάξη τῶν ἀνοσοσφαιρινῶν. Ἔτσι ὑπάρχει κάποια μαρτυρία ὅτι ἡ αὔξηση τῆς στάθμης τῆς IgG θὰ μποροῦσε ν' ἀνταναικλᾶ τὴν παρουσία διαφορετικῶν ἀπὸ τὰ αὐτοαντισώματα ἔναντι τῶν τοιχωματικῶν κυττάρων, ποὺ ἐνοχοποιοῦνται στὴν παθογένεση τῆς γαστρίτιδος. Τό τελευταῖο, ὅμως, χρειάζεται περισσότερο ἐπιβεβαίωση.

CONTENTS

Page

I. ORIGINAL WORKS

Kontoleon-Vakalopoulou, E., Apostolakis, M. and Bountzioukas, S.: *Effects of growth hormone and triiodothyronine on peripheral nerve regeneration* 9- 28

Hitoglou, S., Granitsas, A. N. and Koukliakos, Th.: *Adenosine deaminase activity in tumor bearing animal* 45- 48

Granitsas, A., Kotsis, A., Keramidas, G., and Hatzitheodoridou, P.: *Inorganic pyrophosphatase (E.C.6.3.1.1.) activity and protein synthesis in normal and neoplastic tissues* 53- 56

Louridas, G., Patakas, N., Galanis, N., Kakoura, M., Angomachalelis, N. and Stavropoulos, C.: *Subxiphoid method of right ventricular apexcardiogram recording in patients with Cor pulmonale* 61- 66

Natsikas, N., Semoglou, Ch., Betsis, D., Karkavelas, G. and Lazarides, D.: *Malignant melanoma of the anorectum* 71- 81

II. THESES FOR THE ASSISTANT PROFESSOR'S DEGREE

Milonas, I.: *Single fibre electromyography* 91-100

Raptopoulou-Gipi, M.: *A studu on the immnnological mechanisms in chronic gastritis and carcinoma of the stomach* 108-118

Manos, N.: *A comparative study of the Greek personality with the Minnesota multiphasic personality inventory (MMPI)* . . . 128-139

Harsoulis. Ph.: *Assessment of anterior pituitary function in acromegaly before and after yttrium-90 implantation* 148-161

Paraschos, A. J.: *Tardive dyskinesia: Observations on the pathogenesis and etiology in chronic hospitalized patients* 174-182

Giala, M. M.: *Effect of anesthesia on Catecholamines renin-angiotensin and cardiovascular system* 192-200

Reizoglou-Zavitsanaki, M.: *Cardiovascular effects of halothane in patients with cardiac disease* 210-224

Avramides, A.: *Results of long term therapy of renal osteodystrophy with 1,25-Dihydroxycholecalciferol in patients of haemodialysis* 236-245

Petmezakis, I.: *An experimental study of silicone implantation in the mucosa of the middle ear in rabbits* 253-258

Katriu-Nikolakaki, D.: *Study of the erythrocyte catalase in Greek population* 263-268

Vassilakis, D.: *The effect of sensorymotor cortex lesions upon thalamic nuclei* 274-290

Karamperis, S. E.: *A comparative study of serum lipids between newborns and their mothers* 304-307

Page

III. THESES FOR THE DOCTOR'S DEGREE

Koliouskas, D. E.: *Contribution to the study of neonatal jaundice of unknown etiology* 313-318

Partsafyllides, Chr. N.: *A study on electrocardiographic changes due to the use of the usual antituberculosis drugs* 324-327

Chrapalou-Rovithi, K.: *A contribution to the study of Greek population's demographic maturity* 332-341

Angelopoulou-Sakantami, N.: *Application of the Griffiths test No. 1 on Greek infants* 350-354

Kountouras, J. K.: *Srudy of humoral and cell-mediated immunity in atrophic gastritis* 359-367

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίς

Ι. ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Ε. Κοντολέων-Βακαλοπούλου, Μ. Ἀποστολάκης καὶ Σ. Μπουντζιούκας: *Ἐπίδραση τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης καὶ τῆς τριϊωδοθυρονίνης στὴν ἀναγέννηση τῶν περιφερικῶν νεύρων* 29- 44

Σ. Χίτογλου, Α. Ν. Γρανίτσας, Θ. Κουκλιάκος: *Δραστικότητα τῆς δεαμινάσης τῆς ἀδενοσίνης σὲ πειραματικὸ καρκίνο* 49- 52

Α. Γρανίτσας, Α. Κώτσης, Γ. Κεραμίδας, Π. Χατζηθεοδωρίδου: *Ἀνόργανη πυροφωσφατάση (E.C.3.6.1.1.) καὶ πρωτεϊνοσυνθετικὴ δραστηριότητα σὲ φυσιολογικοὺς καὶ νεοπλασματικοὺς ἱστούς* . . 57- 60

Γ. Λουρίδας, Δ. Πατάκας, Ν. Γαλάνης, Μ. Κάκουρα, Ν. Ἀνγκομαχαλελῆς, Κ. Σταυρόπουλος: *Ὑποξιφοειδικὴ μέθοδος καταγραφῆς τοῦ κορυφογραφήματος τῆς δεξιᾶς κοιλίας σὲ ἀσθενεῖς μὲ πνευμονικὴ καρδία* 67- 70

Ν. Νάτσικας, Χ. Σέμογλου, Δ. Μπέτση, Γ. Καρκαβέλας καὶ Δ. Λαζαρίδης: *Κακόηθες μελάνωμα τοῦ ὀρθοπρωκτικοῦ σωλῆνος* 82- 88

ΙΙ. ΔΙΑΤΡΙΒΕΣ ΓΙΑ ΥΦΗΓΕΣΙΑ

Ι. Μυλωνᾶς: *Ἡ ἠλεκτρομυογραφία τῆς μιᾶς μυϊκῆς ἴνας* 101-107

Μαρία Ραπτοπούλου-Γιγῆ: *Μελέτη ἀνοσολογικῶν μηχανισμῶν στὴ χρονία γαστρίτιδα καὶ στὸν καρκίνο τοῦ στομάχου* 119-127

Νικόλαος Μάνος: *Συγκριτικὴ διερεύνηση τῆς προσωπικότητος τοῦ Ἕλληνα μὲ τὸ Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)* 140-147

Φαίδων Κ. Χαρσούλης: *Ἐκτίμηση τῆς λειτουργικότητας τοῦ προσθίου λοβοῦ τῆς ὑποφύσεως σὲ μεγαλακρικοὺς πρὶν καὶ μετὰ τὴν ἐμφύτευση ὑττρίου-90 στὴν ὑπόφυση* 162-173

Ἀνδρέας Ι. Παράσχος: *Τὸ ὄψιμο φαρμακευτικὸ ἐξωπυραμιδικὸ σύνδρομο (Tardine dyskinesia)* 183-191

Μαρία Μ. Γκιάλα: *Ἐπίδρασις τῆς γενικῆς ἀναισθησίας ἐπὶ τοῦ κυκλοφορικοῦ συστήματος τῶν κατεχολαμινῶν καὶ τοῦ συστήματος ρενίνης-ἀγγειοτενσίνης* 201-209

Μελ. Ρεΐζογλου-Ζαβιτσανάκη: *Ἡ ἐπίδραση τοῦ ἀλοθανίου ἐπὶ τοῦ κυκλοφορικοῦ συστήματος εἰς καρδιοπαθεῖς ἀσθενεῖς* 225-235

Ἀβραὰμ Ἀβραμίδης: *Ἀποτελέσματα μακροχρονίου θεραπείας τῆς νεφρικῆς ὀστεοδυσφορίας μὲ 1,25 διυδροξυχοληκολσιφε ρόλη σὲ ἀσθενεῖς σὲ χρόνια αἱμοκάθαρση* 246-252

Ἰάκωβος Πετμεζάκης: *Πειραματικὴ μελέτη ἐμφυτεύσεως σιλικόνης εἰς τὸν*

Σελίς

βλεννογόνο τῆς κοιλότητος τοῦ μέσου ὠτὸς τοῦ κονίκλου . . . 259-262

Δωροθέα Κατριοῦ-Νικολακάκη: *Παρατηρήσεις γιά τήν καταλάση τῶν ἐρυθρῶν αἱμοσφαιρίων* 269-273

Δ. Βασιλάκης: *Ἡ ἐπίδραση τῶν βλαβῶν τοῦ αἰσθητικοκινητικοῦ φλοιοῦ στούς πυρῆνες τοῦ θαλάμου* 291-303

Στέργιος Ε. Καραμπέρης: *Συγκριτική μελέτη τῶν λιπιδίων τοῦ ὀροῦ μεταξύ νεογνῶν καὶ τῶν μητέρων των* 308-310

III. ΔΙΑΤΡΙΒΕΣ ΓΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

Δημήτριος Ἐμμ. Κολιούσκας: *Συμβολή στή μελέτη τοῦ νεογνικοῦ ἰκτέρου ἀγνώστου αἰτιολογίας* 319-323

Χρῆστος Ν. Παρτσαφυλλίδης: *Ἠλεκτροεγκεφαλογραφικές ἀλλοιώσεις ἀπό τή χρήση τῶν συνηθεστέρων ἀντιφυματικῶν φαρμάκων* 328-331

Καλλιόπη Χραπάλου-Ροβίθη: *Συμβολή εἰς τήν μελέτην τῆς δημογραφικῆς ὡριμάνσεως τοῦ ἑλληνικοῦ πληθυσμοῦ* 342-349

Νικολέττα Ἀγγελοπούλου-Σακαντάμη: *Ἐφαρμογή τῆς δοκιμασίας No. 1 τῆς Griffiths στά Ἑλληνόπουλα* 355-358

Ἰωάννης Κ. Κουντουρᾶς: *Μελέτη χυμικῆς καὶ κυτταρικῆς ἀνοσίας σὲ ἀτροφική γαστρίτιδα* 368-372